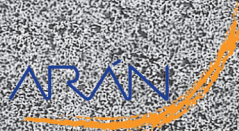
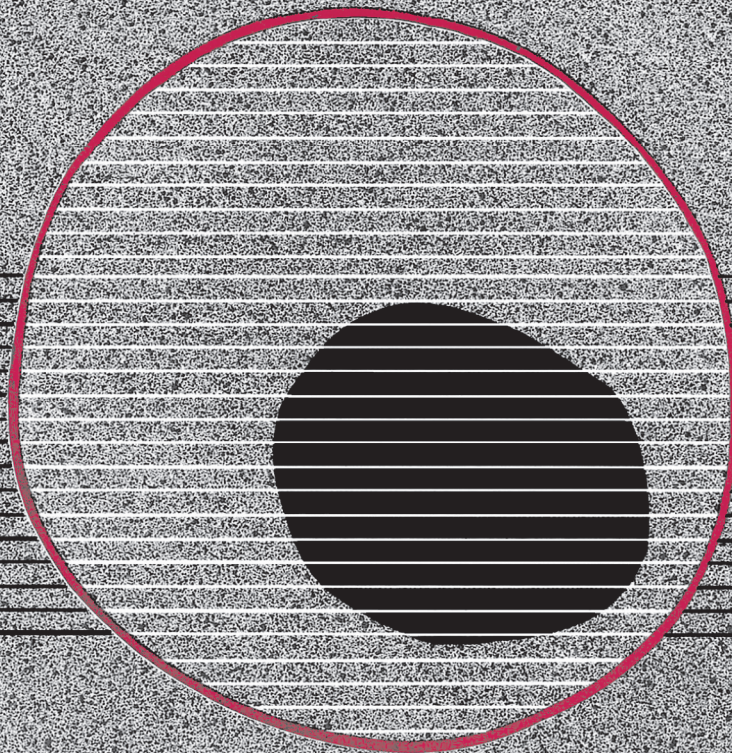


revisiones en

CANCER

**VII SIMPOSIO
DE REVISIONES EN CÁNCER**
Tratamiento médico del cáncer en el año 2005

VOL. 19, SUPPL. 1, 2005



Quimioterapia de primera línea

E. ARANDA AGUILAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

El cáncer colorrectal representa un verdadero problema epidemiológico de salud pública por su elevada incidencia y mortalidad. Ocupa el tercer lugar en frecuencia en el hombre y el segundo en la mujer. Es la segunda causa de muerte en España, después del cáncer de pulmón en el hombre y de mama en la mujer. Actualmente la tasa de mortalidad en España es de 20,2% por cada 100.000 habitantes, en concreto de 23,38% para los hombres y 15,56 en las mujeres. Si tenemos en cuenta que más del 50% de los pacientes con cáncer colorrectal tendrán enfermedad metastásica o localmente avanzada irreseca-ble en algún momento de la evolución de la enfermedad, el tratamiento sistémico adquiere un importante papel en la estrategia terapéutica de esta neoplasia.

Tras el empleo de múltiples fármacos y combinaciones el 5-fluorouracilo se situó en la década de los 70 como el fármaco más activo, y hoy día, tras haber potenciado su eficacia con la modulación bioquímica y con la infusión continua, sigue siendo en combinación, el citostático de elección en primera línea de tratamiento. Ya no es discutible el beneficio de la quimioterapia en el cáncer de colon metastático o avanzado. El dilema actual estriba en decidir cuál es el mejor tratamiento quimioterápico que puede recibir un paciente en base a las características que presenta, ya sea inherente a la neoplasia o al propio paciente.

Un mejor conocimiento de la biología de la célula tumoral, ha permitido el desarrollo de nuevos citotóxicos activos en el carcinoma colorrectal, algunos de ellos con mecanismos de acción similar al 5-FU (raltitrexed y capecitabina) y otros con mecanismos completamente diferentes (oxaliplatino e irinotecan), lo que está permitiendo en estos últimos años combinarlos con un espectro de mayor toxicidad, pero con la esperanza de aumentar la tasa de respuestas y sobre todo aumentar la calidad de vida y la supervivencia de nuestros pacientes.

La combinación de citotóxicos es hoy día un concepto que parece incuestionable y necesario en el tratamiento del cáncer, si queremos obtener una mayor capacidad antitumoral con la mínima toxicidad y evitar en la medida de lo posible la formación de resistencias.

IRINOTECAN

El irinotecan es un fármaco inhibidor de la enzima topoisomerasa 1 que ha demostrado actividad tanto en

primera y segunda línea de tratamiento del carcinoma de colon, con una tasa de respuesta global de un 17-25%, equiparable a las obtenidas con el 5-FU modulado.

Los resultados de los estudios fase II realizados hasta el momento son bastante esperanzadores, obteniéndose tasas de respuestas objetivas en segunda y tercera línea de tratamiento que van desde el 15-30%.

Dos estudios fase III han sido definitivos para establecer la asociación de 5-fluorouracilo e irinotecan como el esquema de elección en la primera línea de tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. En el primero de ellos (Douillard et al.) se han randomizado 338 pacientes a recibir un esquema con CPT-11 más 5-FU infusión continua modulado con ácido folínico, frente al mismo esquema sin CPT-11. El tratamiento se mantiene hasta progresión. Este estudio demuestra que la combinación con CPT-11 supone un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas (R. globales: 41 vs. 23%), en el tiempo a la progresión 6,7 vs. 4,4 meses y también en la supervivencia (17,4 vs. 14,1 meses). El otro estudio (Saltz et al.) randomiza 457 pacientes a recibir 5-fluorouracilo bolus más ledefolin y CPT-11 frente al mismo esquema sin CPT-11, obteniendo de manera significativa mejores tasas de respuesta 39 vs. 21%, mejor tiempo a la progresión (7 vs. 4,3 meses) y mejor supervivencia (14 vs. 12,9 meses).

OXALIPLATINO

El oxaliplatino (L-OHP) es un análogo del cisplatino pero con patrones de actividad y toxicidad diferentes. En monoterapia es un fármaco que ha demostrado una actividad similar al 5-FU con un porcentaje de respuestas objetivas (sin tener en cuenta estabilizaciones) entre el 17-22%. Su mecanismo de acción es diferente del 5-FU, no habiéndose demostrado resistencia cruzada; si además tenemos en cuenta que la toxicidad no es superponible y que *in vitro* se ha demostrado un sinergismo, el oxaliplatino es un fármaco muy interesante para la combinación con 5-FU.

Las respuestas obtenidas van desde el 25 al 58%, con una tasa de respuestas completas del 3,5 al 5%. De forma global el tiempo libre de progresión de 5,8 a 11 meses y la supervivencia de 12 a 17 meses la tasa de respuestas es similar en las diferentes localizaciones metastásicas.

Una cuestión fundamental fue conocer si la adición de oxaliplatino incrementaba de forma significativa la tasa de respuestas y la supervivencia con respecto a las que se obtiene con tratamientos con 5-FU. Con este objetivo se han realizado dos estudios europeos en fase III. En un primer estudio (Giachetti et al.) se compara un régimen de administración cronomodulada de oxaliplatino más 5-FU y ácido folínico con un esquema sin oxaliplatino. Tras inclusión de 100 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no pretratados en cada rama, la tasa de respuestas (53 vs. 16%) y el tiempo a la progresión (8,7 vs. 6,7 meses) fue significativamente mayor en la rama del oxaliplatino; en cuanto a la supervivencia no hubo diferencias (19 vs. 19,9 meses).

En el segundo fase III (De Gramont et al.) realizado, se compara un esquema bisemanal que incluye oxaliplatino, 5-FU bolus modulado y 5-FU en infusión continua, con el mismo esquema sin oxaliplatino. Incluidos 420 pacientes, de nuevo se confirma una mayor tasa de respuestas (50,7 vs. 22,3%; $p < 0,05$) e intervalo libre de progresión (9 vs. 6,2 meses), a favor de la rama con oxaliplatino.

En este mismo sentido recientemente en ASCO de 2002 Grothey y cols. han presentado un estudio fase III en el que comparan FUFOX con +LV (régimen de la Mayo) demostrando con la inclusión de 242 pacientes que FUFOX es más efectivo (48,3 vs. 22,6% $p < 0,0001$), tiene mejor tiempo a la progresión (5,3 meses vs. 7,9 meses $p < 0,0001$), mejor supervivencia (16,1 vs. 20,4 meses) y es menos tóxico.

Golberg y cols. también en ASCO de 2002 han presentado los resultados de un estudio fase III (N9741) que si bien se inició con 5 ramas, al final compara IFL frente a FOLFOX encontrándose una mayor eficacia a favor del FOLFOX (38 vs. 29% $p < 0,03$), mejor tiempo a la progresión $p < 0,0009$ y una mejor supervivencia (14,1 vs. 18,6 meses $p < 0,002$), fase III que como los mismos autores discuten ha comparado en i.c. (FOLFOX) frente a bolus (IFL) y la influencia del rescate en la supervivencia, esto nos muestra el beneficio de los regímenes combinados utilizando oxaliplatino, beneficio ya conocido en gran parte de Europa.

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

Una alternativa a esta problemática sería la utilización de fluoropirimidinas orales, sustituyendo en los esquemas de poliquimioterapia el 5-FU (bolus o i.c.) por estas, las más estudiadas han sido el UFT y la capecitabina, ambas son prodrogas que se convierten en 5-FU. Estas drogas tienen la ventaja de administrarse oralmente y por ende no necesitan hospital de día, bombas, catéteres, etc., y en general son bien toleradas. Además desde el punto de vista farmacocinético remedan a la IC del 5-FU.

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

CAPECITABINA

La capecitabina es un análogo del 5-FU diseñado con el objetivo de disminuir la toxicidad digestiva e incrementar la actividad. Tras su absorción es metabolizada a nivel hepático y activada por la timidin fosforilasa presente en mayor concentración en las células tumorales. Su mayor desarrollo clínico se ha producido en el tratamiento del carcinoma de mama. *In vivo* ha demostrado sinergismo cuando se combina con ciclofosfamida, taxanos y mitomicina. En los últimos años también se está desarrollando en el tratamiento del carcinoma colorrectal. Estudios fase III han demostrado una eficacia superior a esquemas clásicos de 5-FU bolus modulado.

Se han realizado estudios fase I y II tanto con capecitabina más oxaliplatino (Evans et al.), así como con irinotecan (Twelves et al.), demostrando su factibilidad y actividad por lo que podría ser una alternativa a la infusión continua de 5-fluorouracilo. Se ha observado una eficacia similar con ambas combinaciones aunque los resultados son prematuros (37,5% respuesta xeloda + CPT-11 vs. 41,2% xeloda + oxaliplatino) (Jordan et al.).

Recientemente se han presentado los resultados preliminares de dos estudios fase III, uno Alemán (ASCO 2004, ESMO 2004) y otro español (ESMO 2004) donde se demuestra que la capecitabina tiene igual o menor toxicidad que la IC y es igual de activa, aportando calidad de vida al paciente puesto que evita la frecuentación hospitalaria y el implante del catéter central.

En otro sentido tenemos que tener en cuenta el mayor conocimiento de la biología molecular que nos está permitiendo conocer factores biológicos que nos pueden predecir el pronóstico, así como la respuesta y toxicidad al tratamiento que vamos a utilizar (TS, TP, DPD, P53, MSI, etc.), lo que nos va a permitir, en un futuro no muy lejano, adecuar el tratamiento que vamos a utilizar a las características moleculares de la/s célula/as tumoral/es que tiene cada paciente.

Al mismo tiempo se ha profundizado en la fisiopatología de la célula tumoral y conocemos cómo hay una auto-suficiencia en las señales de crecimiento, una insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, una alteración de la muerte celular programada, una capacidad de replicación ilimitada, una angiogénesis mantenida, así como la capacidad de invadir los tejidos y dar metástasis a distancia. Estos conocimientos han hecho posible la detección de nuevas dianas terapéuticas y el diseño de fármacos fundamentalmente citostáticos que van a actuar en las diferentes dianas, de manera que emerge con fuerza la terapia génica como tratamiento en el cáncer intentando: impedir la expresión de los oncogenes, utilizando la p53 como diana terapéutica, aumentando la inmunogenicidad tumoral, utilizando vectores que porten genes suicidas,

diseñando terapias antiangiogénicas y sobre todo diseñando terapias combinadas y nuevas estrategias terapéuticas que nos permitirán, sin lugar a dudas, seguir avanzando en el tratamiento del cáncer.

En esta línea, ya es una realidad la utilización de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer de colon, así el cetuximab (Cunningham et al., 2003), ha demostrado su actividad en pacientes refractarios a irinotecan, en combinación con el mismo fármaco o más recientemente se ha publicado un estudio fase III (Hurwitz et al., 2004) en el que la combinación IFL (irinotecan, fluorouracilo y ledefolin) asociado con bevacizumab es superior a la quimioterapia sola.

En definitiva se ha pasado en poco tiempo de un tumor que clásicamente era considerado quimiorresistente, a un tumor que podemos denominar quimiosen-

sible, con el avance terapéutico de los últimos años se ha conseguido aumentar el tiempo a la progresión u la supervivencia de nuestros pacientes, así como la calidad de vida de los mismos. El tratamiento quimioterápico que se propugna como estándar para el cáncer colorrectal metastásico es la poliquimioterapia basada en combinaciones de 5-FU en infusión continua más o menos ledefolin y bien irinotecan bien oxaliplatino, no parece tan importante como han demostrado Grothey y cols. en el presente año, qué primera o segunda línea hagamos, sin que el enfermo en la secuencia que fuere reciba 3 fármacos. Permanecemos en espera de conocer si, definitivamente, la capecitabina podrá sustituir al 5-FU en los esquemas de combinación lo que aumentaría de manera considerable el confort para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meta-analysis. The Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 391-408.
2. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9.
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000; 355: 9209.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus Fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng Med* 2000; 343, 13: 905-14.
5. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III Multicentre Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil-Leucovorin as First line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-47.
6. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. A randomized trial of leucovorin and 5-Fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
7. Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabina (XelodaTM) improves medical resources use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patient with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37: 597-604
8. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 220-37.
9. Grothey A, Deschler B, Krening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (/) folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24h infusional/ FA + Oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer. *Proc ASCO* 2002; 21: 512.
10. Golberg RM, Sargent DJ, Morton RF. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 23-30.
11. Jordan K, Grothey A, Kellner O, et al. Randomized phase II trial of capecitabina plus irinotecan vs. capecitabina plus oxaliplatin as first-line therapy in advanced colorectal cancer (ACRC): results of an interim analysis. *Proc ASCO* 2002; 21: 2225.
12. Salonga D, Danenberg M, Metzger R, et al. Colorectal tumors responding to 5-Fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidilate synthasa, and thymidine phosphorylase. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 1322-7.
13. Stoecklacher J, Ghaderi V, Lobal S, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3075-9.
14. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69-77.
15. Elsaleh H, Joseph D, Grieg F, Zeps N, Spry N, Lacopetta B. Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *The Lancet* 2000; 335: 1745-50.
16. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al., for the North Central Cancer Treatment group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes'B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2936-43.
17. International Multicenter Pooled Analysis of BS Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
18. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, 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, and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55.
19. Scharg D. Defining optimal treatment for stage II colon cancer: Does decision analysis help? *Gastroenterology* 1999; 117: 1005-8.
20. Michel P, Merle V, Chiron A, Ducrotte P, Paillet B, Hecketsweiler P, et al. Postoperative management of stage II/III colon cancer. A decision analysis. *Gastroenterology* 1999; 117: 784-93.
21. 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 by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1797-806.
22. 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 (4): 337-45.
23. 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.
24. Aranda E, Sastre J, Gómez-España A, et al. Reliminary toxicity results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing Capecitabine and Oxaliplatin (CapeOx) vs. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15 (Sup. 3): 307P.
25. Grothey A, Sargent D, Golberg RM, Schmolli. Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer Improves with the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan and Oxaliplatin in the Course of Treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-14.

La quimioterapia oral como alternativa a la infusión continua de 5-FU

J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Durante la década de los 90 hemos asistido a un progresivo incremento de la actividad de la quimioterapia en el cáncer colorrectal avanzado, habiendo pasado de tasas de respuesta del 15-25% empleando 5-FU bolus, a los porcentajes actuales del 40-60% con el empleo de la poliquimioterapia. Además, este incremento de la actividad se ha traducido en un incremento en la mediana de supervivencia que en el momento actual alcanza los 18-20 meses. Este avance ha pivotado en los países europeos en el desarrollo de esquemas de quimioterapia empleando nuevos fármacos como irinotecan y oxaliplatino asociados a la administración de altas dosis de 5-FU en infusión continua de 24-48 h, con o sin la adición de leucovorin. El principal inconveniente en este desarrollo está en las necesidades tecnológicas para la administración de la infusión continua de 5-FU, que requieren de personal experto en hospitales de día y colocación de catéteres centrales permanentes, lo cual supone incomodidad para el paciente e incremento en el coste económico.

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 irinotecan. 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 26,6% con capecitabina y del 15,5 y 17,9% para el tratamiento con 5-FU bolus/LV según esquema de la Clínica Mayo. Esta mayor actividad de la capecitabina sobre 5-FU+LV se ha observado independientemente de la edad del paciente, de la localización de la enfermedad metastásica y de la administración previa 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 poliquimioterapia, 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, mas 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 mas 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 1000 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, 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 (13). 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 (14). A nivel internacional, se está llevando a cabo un estudio mas amplio que compara XELOX frente a FOLFOX-4 con la particularidad además de una segunda randomización a recibir ó 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 irinotecan tanto en esquema de administración de irinotecán semanal como trimestral. Kerr y cols. (15) y Delord y cols. (16) obtuvieron unas dosis recomendadas de ambos fármacos de xeloda 1000 mg/m²/12h x 14d + irinotecán 250 mg/m², ambos cada 3 semanas. Goel y cols. (17), 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 (18-21). 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. ponen de manifiesto el mejor perfil tóxico de la administración de irinotecán en un esquema trisemanal (18). Además supone mayor comodidad para el paciente.

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) (22,23). Estudios preclínicos de modulación del UFT con leucovorín han mostrado que su actividad citotóxica se incrementa sin modificar significativamente su toxicidad (24).

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% (25-27). En el grupo cooperativo TTD hemos realizado dos estudios fase II en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado, en poblaciones de edad < 73 años (28) y >72 años (29), 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 meses 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 (30,31). 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 mas 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 (32). 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 (33). Kim y cols. (34) desarrollaron un esquema sin leucovorin, 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 está en marcha un estudio fase II en primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastático.

COMBINACIONES DE UFT E IRINOTECÁN

Al igual que con oxaliplatino, UFT se ha combinado con irinotecan con y sin asociación con leucovorin. 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 (35). Otros 3 estudios fase I, modulando con leucovorin

han llegado a dosis de irinotecan 310 mg/m² + UFT 300 mg/m²/día días 2-15 + LV 60 mg/día 2-15, cada 3 semanas (36), irinotecán 250 mg/m² + UFT 250 mg/m²/día 1-14 + LV 90 mg/día 1-14, cada 3 semanas (37), 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 (38). 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) (39).

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) (40).

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 RECOMENDADA

- Twelves C, Harper P, Van Cutsem E, et al. A phase III trial (SO 14796) of XelodaTM (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263a (abstr 1010).
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
- 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 (XelodaR) 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.
- 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 (MCR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255 (Abstract 1023).
- 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. *J Clin Oncol* 2003; 22: 360 (Abstract 1447).
- 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.
- 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.
- Abad A, Carrato A, Navarro M, et al. Two consecutive phase II trials of biweekly oxaliplatin plus weekly 48-hr continuous infusion of non-modulated high-dose 5-fluorouracil as first-line treatment for advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* (in press).
- Aranda E, Sastre J, Gómez-España A, et al. Preliminary toxicity results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first-line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). 29th ESMO Congress. Viena 2004 (Abstract 307P).
- 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).
- DeLord JP, Pierga JY, Dieras V, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecan (CPT-11) in gastrointestinal tumours: Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 100 (Abstract 397).

17. Goel S, Jhaver M, Rajdev L, et al. Phase I clinical trial of irinotecan with oral capecitabine in patients with gastrointestinal and other solid malignancies. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 528-34.
18. Borner MM, Dietrich D, Popescu R, et al. A randomized phase II trial of capecitabine (CAP) and two different schedules of irinotecan (IRI) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 266 (Abstract 1068).
19. Patt YZ, Lin E, Leibmann J, et al. Capecitabine plus irinotecan for chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): US multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 281 (Abstract 1130).
20. Muñoz A, Salut A, Escudero P, et al. Irinotecan (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).
21. Kim TW, Kang WK, Park JO, et al. Phase II study of irinotecan plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 318 (Abstract 1278).
22. 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.
23. 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.
24. Rustum YM, Cao S, Creaven PJ, Petrelli NJ. Phase I clinical trials and pharmacokinetics of uracil-ftorafur combination (UFT)+ leucovorin (LV) in patients with advanced colorectal cancer. *Therapeutic Research* 1993; 14: 241-9.
25. Saltz LB, Leichman CG, Yong CW, et al. A fixed-ratio combination of uracil and ftorafur (UFT) with low dose leucovorin. *Cancer* 1995; 75: 782-5.
26. Pazdur RM, Lassere Y, Rhodes V, et al. Phase II trial of Uracil and Tegafur plus oral leucovorin: An effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2296-300.
27. González-Barón M, Feliu J, De la Gándara I, et al. Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2215-9.
28. Aranda E, Antón A, Sastre J, et al. Tegafur and Uracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: A phase II trial. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 43-6.
29. 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.
30. Douillard J-Y, Hoff PM, Skilling JR, et al. Multicenter phase III study of Uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-16.
31. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of Tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3617-27.
32. 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.
33. Bennouna J, Perrier H, Paillet 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).
34. 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.
35. Alonso V, Escudero P, Zorrilla M, et al. Phase I trial of weekly irinotecan combined with UFT as second-line treatment for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2385-91.
36. Veronese ML, Stevenson JP, Sun W, et al. Phase I trial of UFT/leucovorin and irinotecan in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 508-14.
37. Mackay HJ, Hill M, Twelves C et al. A phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorin and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1264-9.
38. Uetake H, Tetsuro H, Enomoto M, et al. A phase I/II study of tegafur-uracil (UFT) plus oral leucovorin (LV) and biweekly CPT-11 therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc ASCO* 2004; 23 (abstract 3736).
39. Cohen Y, Shulman K, Idelevich E, et al. Irinotecan (CPT-11) combined with UFT as first-line treatment of advanced colorectal carcinoma- A phase II study. *Proc ASCO* 2004; 23 (abstract 3742).
40. Petrioli R, Sabatino M, Fiaschi AI, et al. UFT/leucovorin and oxaliplatin alternated with UFT/leucovorin and irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 306-9.

Integración de las nuevas dianas terapéuticas con la quimioterapia

J. FELIÚ

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid

Los avances que se han producido en la biología molecular durante los últimos años han permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos por los que se produce la transformación maligna de la célula, su progresión, invasión y metastatización. Se ha comprobado que la aparición y desarrollo de un cáncer está regulado por un complejo entramado de genes aberrantes y vías de transmisión de señales que controlan la proliferación celular, apoptosis, metástasis y angiogénesis. La identificación de estas alteraciones genéticas y moleculares ha traído consigo la posibilidad de desarrollar medicamentos dirigidos a corregir o inhibir específicamente esas alteraciones. Estas nuevas terapias dirigidas difieren de los tratamientos antineoplásicos tradicionales en que son más selectivas, poseen un mayor índice terapéutico y sus efectos son más antiproliferativos que citocidas.

Actualmente se están investigando unas 200 posibles terapias dirigidas contra el cáncer, pero si nos ceñimos al cáncer colorrectal (CCR), las que se encuentran en una fase más avanzada de su desarrollo son aquellas relacionadas con los inhibidores de la angiogénesis, las dirigidas contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los inhibidores de la COX-2 (Tabla I).

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Hace 30 años que Folkman propuso que la formación de nuevos vasos (angiogénesis) era fundamental para el crecimiento del tumor. En el CCR diversos estudios relacionan la densidad de los microvasos con la tasa de recurrencia, metástasis y supervivencia. Entre los posibles factores angiogénicos identificados, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el más potente y específico. Interviene de forma crucial en la regulación de la angiogénesis de las células normales y de las tumorales.

El bevacizumab (Avastín®) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF. En un ensayo en fase II se aleatorizaron 104 enfermos sin tratamiento previo a recibir 5-FU-LV vs. 5-FU-LV más bevacizumab 5 mg/kg vs. 5-FU-LV más bevacizumab 10 mg/kg. Se observó un aumento de la tasa de respuestas y del

TABLA I

PRINCIPALES DIANAS MOLECULARES EN EL CCR Y SUS POSIBLES TERAPIAS DIRIGIDAS

Alteración molecular	Frecuencia	Terapia dirigida
Expresión EGFR	25-75%	Anticuerpos anti EGFR Inhibidores de EGFR TK
Mutación de Ras	50%	Inhibidores de farnesiltransferasa Oligonucleótidos antisentido Inhibidores de Raf y MEK 17-AAG
Expresión de VEGF	60-80%	Anticuerpos anti VEGF Inhibidores de VEGFR-TK
Metaloproteinasas de la matriz	80-90%	Inhibidores de la metaloproteinasas
Expresión de bcl-2	30-90%	Oligonucleótido antisentido PS-341 17-AAG
Mutación de p53	40-60%	PS-341 Terapia génica
Expresión de COX-2	50-80%	Inhibidores de COX

tiempo a la progresión en el brazo con 5-FU-LV y bevacizumab 5 mg/kg (Tabla II). El efecto secundario más significativo fueron los problemas tromboembólicos, que se observaron en el 26% de los pacientes tratados con esta combinación. Otras toxicidades frecuentes fueron hipertensión, epistaxis, rash cutáneo, fiebre y cefalea (1). Igualmente, se han comunicado los resultados de un ensayo fase III en el que se investigó la adición de bevacizumab con quimioterapia (IFL) frente a sólo quimioterapia, demostrándose un beneficio en supervivencia, supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuestas (2) (Tabla II). Actualmente están en marcha diversos ensayos clínicos tanto para determinar su posible papel en segunda línea como en primera línea en combinación con esquemas que incluyen oxaliplatino.

Por otra parte, se han desarrollado inhibidores de la tirosín kinasa del receptor para el VEGF que impiden su activación. Actualmente están en investigación el PTK 787/ZK222584 y el SU6668.

TABLA II
RESULTADOS DE LOS ENSAYOS ALEATORIZADOS CON BEVACIZUMAB EN CCR

Autor	Esquema	Nº de pacientes	Respuesta global (%)	Supervivencia (m)	Tiempo libre progresión (m)
Kabbinavar (39)	5-FU-LV	36	17	13,8	5,2
	5-FU-LV-BV (5 mg/kg)	35	40*	21,5	9*
	5-FU-LV-BV (10 mg/kg)	33	24	16,1	7,2
Hurwitz (41)	CPT11-5-FU-LV	412	35	15,6	6,2
	CPT11-5-FU-LV-BV	403	46*	20,3*	10,6*

Abreviaturas: BV: bevacizumab (anticuerpo anti-VEGF); IFL: CPT-11-5-FU-LV. *p < 0,05

TABLA III
RESULTADOS DE ALGUNOS ENSAYOS EN FASE II-III CON CETUXIMAB

Autor	Tratamiento	Nº de pacientes	RG	TLP	SG	Línea de tratamiento
Saltz	C225	57	11%		7,7	2º
Saltz	C225-CPT-11	121	17%		7,8	2º-3º
Cunningham	C225	111	10,8%	1,5	6,9	2º
	C225-CPT-11	218	22,9%*	4,1*	8,6	2º
Rougier	C225-FOLFIRI	23	46%	10,9		1º
Taberero	C225-FOLFOX	43	70%			1º

RG: tasa de respuestas globales; TLP: tiempo libre de progression, SG: supervivencia global. *p < 0,05

TERAPIAS CONTRA EL EGFR

El EGFR es una glicoproteína de membrana de 170-kd. Tras su activación se produce una cascada de señales que incluyen las vías Ras/Raf/MEK/ERK, PI3-Akt, MAPK, etc, que intervienen en la proliferación celular, angiogénesis y metastatización. Se ha relacionado la sobre-expresión de EGFR con un peor pronóstico tanto en el CCR como en otros tumores.

1. *Anticuerpos anti-EGFR (IMC- C225, Cetuximab)*: son anticuerpos quiméricos dirigidos contra el EGFR. En pacientes con tumores resistentes a 5FU y CPT-11, su administración en monoterapia consigue un 11% de respuestas y una mediana de supervivencia de 7-8 meses (3). Igualmente, cuando se administra en combinación con CPT-11 en pacientes refractarios al mismo, logra un 19-23% de respuestas y medianas de supervivencia de 8-9 meses (4,5). Además, cuando se emplea en primera línea junto con 5-FU-LV-CPT-11 se ha comunicado un 46-74% de respuestas (6) y si se combina con FOLFOX, un 70% de respuestas (7).

2. *Inhibidores de la actividad tirosín-kinasa*: se ha desarrollado un importante número de pequeñas moléculas que actúan inhibiendo la actividad tirosín-kinasa del EGFR, con lo que impiden su autofosforilación y la fosforilación de las proteínas que intervienen en la cas-

cada de señales. Las que más se han investigado en el CCR son el ZD 1839 (Iressa) y el OSI-774 (Tarceva). Se ha comunicado que la combinación de FOLFOX con Iressa en primera línea produce un 78% de respuestas y en segunda línea un 36% (8).

COX-2

Ciertas mutaciones en el gen supresor APC conducen a su inactivación y secundariamente a una serie de eventos entre los que figuran la acumulación de β -catenina y la activación transcripcional de la expresión de COX-2. La COX-2 se encuentra sobre-expresada en el 40% de los adenomas y en el 85-90% de los CCR. Los inhibidores selectivos de la COX-2 actúan frenando el ciclo celular e induciendo la apoptosis. Además, poseen un cierto efecto antiangiogénico.

La experiencia en pacientes con CCR avanzado es muy limitada. Se han realizado ensayos en fase II con celecoxib y capecitabina y con celecoxib más 5-FU-LV-CPT-11 con resultados prometedores. La EORTC ha diseñado un ensayo en fase III que analizará la adición de celecoxib a la combinación capecitabina-irinotecan o al régimen FOLFIRI y que permitirá conocer el verdadero potencial terapéutico de los inhibidores de la COX-2 en el CCR avanzado.

A pesar de que las terapias dirigidas han supuesto un claro avance en el tratamiento del CCR, todavía quedan por resolver numerosas cuestiones (9): a) ¿cuál es el esquema terapéutico que ofrece un mayor beneficio en la supervivencia?; b) ¿qué secuencia es la más adecuada?; c) ¿qué pacientes se benefician?; d) ¿cuáles son los efec-

tos a largo plazo de los tratamientos?, etc. Irónicamente, se ha señalado que el actual desarrollo de las terapias dirigidas recuerda mucho al de la quimioterapia ya que, aunque seguimos siendo incapaces de identificar marcadores de sensibilidad al tratamiento, afortunadamente se continúan produciendo pequeños avances terapéuticos (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomised trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (5FU)/Leucovorin (LV) with 5FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (abstr 3646).
3. Saltz L, Meropol NJ, Loehner PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1208-10.
4. Saltz L, Rubin M, Hochester H, Tcheckmeydian NS, Waksal H, Needle M, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 21: 3 (Abstr 7).
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro D, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252 (Abstr 1012).
6. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL, et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc ASCO* 2004; 23: 248 (Abstr 3513).
7. Taberero J, Van Cutsem E, Sastre J, et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc ASCO* 2004; 23: 248 (Abstr 3512).
8. Fisher GA, Kuo T, Cho CD, et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 249 (Abstr 3514).
9. Taberero J, Salazar R, Casado E, et al. Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies. *Ann Oncol* 2004; 15 (Supl. 4): 55-62.
10. Ellis LM, Hoff PM. Targeting the epidermal growth factor receptor: an important incremental step in the battle against the cancer.

Tumores estromales gastrointestinales metastásicos

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS GIST

Los GIST son los tumores mesenquimales más frecuentes del tubo digestivo (1% de todos los tumores gastrointestinales) y comprenden la mayoría de los tumores gástricos e intestinales previamente clasificados como derivados del músculo liso. En EE.UU. se estima una incidencia de 2.000 a 5.000 casos anuales (de 10-20 casos por millón). La incidencia máxima se observa entre la cuarta y 6 décadas de la vida, aunque se ven casos en la edad avanzada. Es muy poco frecuente observarlos por debajo de los 40 años y son excepcionales en niños (1). Los GIST tienen una moderada predilección por los varones.

Por el momento no se ha definido con claridad la incidencia y prevalencia de estos tumores. Un estudio preliminar de base poblacional en un área de Suecia, en el que los casos de GIST diagnosticados entre 1983 y 2000 fueron comunicados por cuatro laboratorios de patología que cubrían el área poblacional sur-occidental de Suecia (1,5 millones de habitantes), aplicando criterios estrictos de diagnóstico, hallaron 600 casos de GIST. Este estudio sugiere que los casos clínicamente sintomáticos detectados ocurren con una incidencia de 20 casos por millón de habitantes y por año. Además los GIST son un hallazgo común en cirugía, en estudios endoscópicos o en autopsias. Este estudio también sugiere que desde un punto de vista histológico, los GIST han sido poco reconocidos y se ha subestimado su potencial maligno. Por último, también parece indicar que el espectro histológico de los GIST es mayor de lo que se había estimado previamente (2).

Tradicionalmente, este tipo de tumores se consideraron como tumores provenientes del tejido muscular liso, pero hoy se conoce por estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos que estas neoplasias pueden presentar diferenciación neural, muscular o ambas. En el pasado se han denominado bajo diferentes nombres, como leiomiomas, leiomiomas, schwannomas y leiomioblastomas. Debido a la presencia en las células tumorales del producto del oncogén c-kit, una glicoproteína de membrana, y otras características fenotípicas, como la expresión en el 70% de los casos de CD34, se considera en el momento actual que este grupo de tumores deriva de las células intersticiales de Cajal (CIC) o

de un ancestro común a la CIC y GIST. No se conoce el origen de la CIC. Esta célula no deriva de la cresta neural ni expresa marcadores neurales en la inmunohistoquímica, está distribuida en los plexos mientérico y de Auerbach a lo largo de todo el trayecto gastrointestinal. Se considera que es una célula marcapaso ("pacemaker"), importante para el movimiento autónomo del tracto gastrointestinal y que regularía la peristalsis del tubo digestivo (1,3).

Desde un punto de vista clínico, los GIST son tumores esporádicos y únicos. Excepcionalmente, se han descrito casos y familias con múltiples GIST, es decir con múltiples tumoraciones asociadas a la pared del tubo digestivo. Esta situación puede observarse en la enfermedad de von Recklinghausen y en el síndrome de Carney (paranglioma extraadrenal, condroma pulmonar y sarcoma gástrico). Esta triada se describió en 1977. El origen no se conoce y no hay evidencia de una transmisión genética. Hasta el momento se han descrito más de 30 casos de GIST múltiples, de los que 11 casos se han asociado al síndrome de von Recklinghausen y unos pocos casos al síndrome de Carney. Los tumores múltiples pueden llegar a ser más de 20 y estar presentes en el estómago, duodeno y yeyuno. Los tamaños tumorales han variado de 10 a 80 mm. Estos tumores se han asociado a aspectos displásicos del plexo de Auerbach y anomalías del plexo mientérico, como la hiperplasia de células fusiformes (4).

En la neurofibromatosis tipo I (NF1), que se asocia a un incremento del riesgo de GIST, se han estudiado en 7 casos (29 muestras de GIST) los exones 9, 11, 13, y 17 del gen c-kit mediante amplificación y secuenciación directa. Ninguno de los 29 GIST derivados de los enfermos de NF1 mostró mutaciones detectables de c-kit, lo que sugiere que la patogénesis de GIST en pacientes diagnosticados de NF1 es diferente de los pacientes sin neurofibromatosis (5).

Se han descrito escasos casos de GIST familiares como enfermedad genética autosómica dominante. Se asocian a mutaciones germinales de kit. En una familia en la que 5 personas fueron diagnosticadas de GIST, no se pudo detectar mutaciones en la secuencia de kit. Dado que también se han descrito formas esporádicas de la enfermedad por mutaciones en el gen PDGFRA (receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaque-

tas), se estudió este gen como predisponente en GIST familiares. Se secuenciaron los exones 12 y 19 del gen PDGFRA, detectándose una mutación germinal por pérdida de sentido (*missense*) 2675 G>T, que resultó en una sustitución de la tirosina por el aspártico en el codón 846. Esta mutación mostró una perfecta cosegregación con este fenotipo de GIST entre los 7 familiares estudiados. La transferencia de DNA complementario KIT820Tyr en el ratón desnudo fue inductor de tumores, lo que confirmó el potencial oncogénico de esta mutación. Este estudio indica que PDGFRA es el segundo gen descrito predisponer a GIST familiar (6). En algunos casos, se han observado mutaciones germinales en el exón 11 ó 13, que se acompañan de susceptibilidad hereditaria autosómica dominante para hiperplasia difusa de células intersticiales de Cajal y casos múltiples de GIST. Una mutación rara, una duplicación Ala502-Tyr503 en el exón 9 es específica de los GIST intestinales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden presentarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la porción baja del esófago al ano. La localización más frecuente es la pared gástrica (más del 50% de los casos, lo que supone no más del 1 al 3% de los tumores gástricos), seguida del intestino delgado (30% de los casos), siendo el resto de las localizaciones muy poco frecuentes como colon, recto, apéndice (en total 5%), y esófago (2-3%). Algunos GIST son primarios del omento (7), mesenterio o retroperitoneo, pero con frecuencia se tratan de localizaciones metastásicas de GIST gástricos o intestinales (2,3,8).

Tienden a recidivar en la cavidad peritoneal en forma de múltiples nódulos peritoneales, hígado, y con menor frecuencia en hueso. Las metástasis hepáticas son frecuentes en las recaídas (9,10), así como las recurrencias locales, en el tumor primario (9). Se ha descrito hemorragia masiva intraperitoneal por ruptura de una metástasis hepática, con shock hipovolémico y muerte (7). Las metástasis pulmonares son poco frecuentes (por debajo del 10%). En los casos de localización gástrica, suelen ser frecuentes el dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal. El diámetro que pueden alcanzar estas tumoraciones es con frecuencia, importante, con una mediana de unos 8 cm al diagnóstico (11). Los GIST de localización en intestino delgado pueden presentarse con sangrado, obstrucción, dolor o perforación y también suelen ser de gran tamaño. En el esófago, el síntoma más común es la disfagia. La mayoría de los casos se han descrito en la porción distal del esófago. Los GIST colorrectales pueden causar tenesmo, dolor local, estreñimiento, fiebre de origen desconocido y hemorragias digestivas bajas (12).

En un reciente estudio en el que se estudiaron 268 pacientes consecutivos con sarcomas intraabdominales remitidos a una institución de referencia (MD Anderson), se observó que de los 218 pacientes estudiados, 159 (72,9%) fueron GIST y 59 casos (27,1%) fueron otros sarcomas intraabdominales como leiomiomas (31 casos), tumores de células fusiformes (10

casos) sarcomas no clasificados (4 casos), y una miscelánea de otros 14 tipos de sarcomas. Los GIST, que fueron tratados con imatinib (Glivec®, Novartis) presentaron una mejor supervivencia (mediana de supervivencia no alcanzada) y tiempo a la progresión que los otros subtipos de sarcomas (mediana de supervivencia 63,8 meses) intraabdominales, que fueron tratados con regímenes estándar de quimioterapia vigentes para sarcomas (13).

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El diagnóstico endoscópico es poco frecuente, si no hay ulceración, debido a la localización submucosa de estas entidades, por lo que el diagnóstico se realiza en la cirugía abierta en la mayoría de los casos (11,12). Al contrario de lo que sucede en los adenocarcinomas, los GIST no provocan, en los estudios baritados, una importante rigidez de las paredes gástricas. Se estima que en los GIST de presentación gástrica, no más allá del 27% de los casos rinden biopsias endoscópicas positivas.

En el momento de la presentación, del 15 al 50% de los GIST son metastásicos. La mediana de supervivencia en enfermos con enfermedad irresecable o con metástasis en la era previa al tratamiento molecular, se estimaba en 53 semanas.

CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE DIAGNÓSTICO DE GIST

El diagnóstico de GIST se basa en los criterios estándar del examen histológico, con la ayuda de una revisión por un patólogo experto en sarcomas en casos de duda. La mayoría de los GIST expresan kit, una glicoproteína transmembrana de 145 D con actividad tirosina-quinasa. Kit es inmunológicamente identificado por el epitopo antigénico CD-117. El análisis inmunohistoquímico del espécimen tumoral debe hacerse usando el CD117, que será positivo en más del 95% de los casos. Además, el CD34, será positivo en el 70% de los casos. Otras características inmunohistoquímicas de estos tumores son SMA, positivo en el 40% de los casos, PS 100 (positiva en el 5% de los casos), desmina (positiva en el 2% de los casos). Estas técnicas inmunohistoquímicas suponen una importante herramienta complementaria en el diagnóstico. Los tumores con diferenciación neuronal (diferenciación ultraestructural autonómica), conocidos como tumores GANT, hoy se consideran tumores GIST y deben tratarse como tales (14).

En los casos donde se sospeche GIST y el estudio inmunohistoquímico sea negativo para CD117, debe valorarse el estudio de mutaciones para kit o PDGFR alfa en laboratorios expertos. Aunque las técnicas de análisis molecular han sido consideradas como técnicas de investigación en el 2004, no cabe duda de que su aplicación rutinaria en clínica tendría indudable interés, por lo que habrá que establecer los medios para su realización.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Se recomienda en el estudio de extensión de estos tumores la determinación de análisis generales, la realización de una TAC o RNM abdominopélvica, radiografía posteroanterior y lateral y/o TAC de tórax. La técnica de imagen de elección en los GIST localizados y en la valoración de la respuesta a imatinib es la TAC. La TAC con contraste es una técnica ampliamente disponible y es la técnica de elección para tumoraciones abdominales sospechosas de GIST o para GIST abdominales demostrados por biopsia. La PET, sin embargo, puede ser muy útil, sobre todo, cuando las técnicas de imagen convencionales sean difíciles de valorar, y en aquellos casos donde se requiere una evaluación de respuesta precoz a imatinib, como es el caso de los tratamientos neoadyuvantes. Las metástasis, vía hematógena, pueden encontrarse con más frecuencia en el hígado y peritoneo, pero también pueden observarse en la pleura, pulmones o tejidos blandos. Las metástasis en los ganglios linfáticos son raras.

TRATAMIENTO

CIRUGÍA DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Cuando la enfermedad se ha extendido a la superficie peritoneal y/o al hígado, en algunos casos puede ser completamente reseçada. En estas circunstancias, cuando se consigue una cirugía completa, no hay datos que demuestren que la remisión completa quirúrgica pueda curar estos GIST avanzados (15,16). En estos casos, el tratamiento con imatinib no debe considerarse adyuvante, ya que el término adyuvante sólo debe aplicarse en ausencia de cualquier evidencia de enfermedad avanzada, incluyendo cualquier extensión peritoneal de la enfermedad, ya sea desde un punto de vista radiológico evidente o no. Ya que el pronóstico de estos enfermos es el propio de la enfermedad metastásica, está indicado el tratamiento con imatinib. Esta situación está recogida entre las indicaciones de tratamiento con Glivec®, tal y como está registrado el fármaco en Europa y EE.UU.

Se dispone de alguna experiencia, muy escasa, sobre cirugía de metástasis. Un grupo japonés sometió a tratamiento quirúrgico mediante hepatectomía a 10 pacientes diagnosticados de GIST entre 1989 y el año 2001. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica completa del tumor primario y a hepatectomía con o sin terapia de coagulación por microondas (MCT, de "micro-wave coagulation therapy"). La mediana de supervivencia tras la hepatectomía fue de 39 meses (rango 1 a 96 meses). Hubo una muerte postoperatoria. Uno de los enfermos aún está vivo con recidiva de la enfermedad en hígado. El resto de los enfermos fallecieron de la enfermedad (6 por afectación hepática, peritoneo en un caso y hueso en otro paciente). La tasa libre de enfermedad tras la hepatectomía fue de 22% a dos años y 11% a 5 años. La supervivencia de 4 enfermos que recibieron tratamiento con quimioembolización por recidiva de metástasis hepáticas fue en promedio de 19 meses (17).

Ya en la era del tratamiento molecular, Hohenberger et al presentaron en ASCO 2003 la experiencia de cirugía sobre lesiones residuales en 18 pacientes de un total de 112 tratados previamente con Glivec®, los cuales fueron sometidos a 28 intervenciones quirúrgicas para reseçar las lesiones residuales en pacientes en RP, o fueron intervenidos en progresión, de acuerdo a la valoración mediante TAC, RNM o PET. La cirugía consistió en resección hepática en tres enfermos, cirugía multivisceral en 10 enfermos (intestino, estómago, páncreas, riñón, bazo, diafragma), citorreducción peritoneal en 11 enfermos y exenteración pélvica en dos de ellos. Se pudo conseguir una resección RO en 7 de las 8 pacientes en RP y en dos pacientes de los 10 en progresión. Los pacientes sometidos a cirugía durante la progresión, tuvieron una morbilidad postoperatoria importante. No se observó ninguna respuesta completa histológica. La mayor parte de los pacientes siguieron con Glivec® en el postoperatorio. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11 semanas (2-34) en el grupo en RP. Los autores concluyeron que los pacientes deben ser valorados para cirugía de resección lo antes posible, en estatus de enfermedad estable (EE) o RP (18).

En centros alemanes, se estableció una base de datos prospectiva sobre 51 pacientes con enfermedad metastásica o irreseçable que recibieron tratamiento con imatinib. Tras obtenerse la máxima respuesta al tratamiento, 11 pacientes (22%) fueron considerados reseçables. La dosis de imatinib fue de 400-600 mg diarios, con una mediana de duración del tratamiento de 56 semanas (27-90 semanas). La localización de las metástasis fue: hígado, 8, peritoneo, 5 y retroperitoneo, 1. Los procedimientos quirúrgicos fueron metastasectomías hepáticas (6/11), resección de lesiones peritoneales (5/11) o retroperitoneales (1/11). La resección RO se consiguió en Diez de los 11 enfermos. Las complicaciones postoperatorias fueron serias en 3 de los 11 enfermos y requirieron una hospitalización prolongada. El estudio histopatológico reveló enfermedad residual en 10 de los 11 enfermos, observándose sólo una remisión completa histológica. Tras la cirugía, 9 de los 11 enfermos continuaron con imatinib. Una progresión se documentó tras 26 semanas de la cirugía. Diez de los 11 enfermos se mantienen libres de enfermedad con una mediana de seguimiento de 27,4 semanas (4,4+-84,4+). Todos los pacientes se mantenían vivos, con una mediana de supervivencia global de 45,9 meses. Estos autores concluyeron que alcanzaron un 19% de índice de reseçabilidad en los pacientes con GIST metastáticos. Además, ya que se encontraron células viables en la mayoría de los especímenes, la resección precoz debe ser considerada. Se desconoce el impacto de la resección quirúrgica en estos casos sobre la supervivencia (19).

En conclusión, hoy se considera que la cirugía podría tener un valor en aquellos enfermos cuya enfermedad puede ser completamente reseçada tras haber alcanzado la máxima respuesta a Glivec®. La mejor respuesta normalmente se consigue entre el 4º y el 12º mes después de haber iniciado tratamiento con Glivec®. Este procedimiento se considera hoy experimental. Las metástasis pueden reseçarse mediante cirugía de resección o por

destrucción a partir de técnicas de ablación por radiofrecuencia (ver adelante). No se recomienda la interrupción de Glivec® en estos casos, y debe mantenerse el tratamiento hasta la progresión, la intolerancia o la negativa del paciente a tomarlo.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento con quimioterapia no tiene un papel como tratamiento rutinario de los GIST, y se menciona aquí como tratamiento histórico y como parte de la investigación actual, en la que no se descarta una posible aplicación en un futuro, por ejemplo, administrándose junto a imatinib u a otros productos dirigidos contra dianas moleculares, en pacientes recurrentes o resistentes, ya que se han descrito en investigación preclínica potenciales ventajas del uso concomitante de imatinib y quimioterapia (20). La actividad de la quimioterapia tradicionalmente en GIST ha sido muy baja, con remisiones globales por debajo del 10% de los casos. Se han estudiado fármacos como la doxorubicina, ifosfamida, dacarbazina, metotrexate, o temozolamida (investigada por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas, GEIS). Un reciente estudio del grupo de la EORTC con temozolamida en GIST, a dosis de 85 mg/m² vía oral durante 21 días, con una semana de descanso, no evidenció respuestas objetivas, aunque sí enfermedad estable en el 22% de los pacientes. La mediana de tiempo a la progresión fue de 2,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 26,4 meses (21). Recientemente se han comunicado estudios fase II con ecteinascidina (ET-743), con práctica ausencia de actividad de ET en este tipo de tumores (22,23). En el estudio europeo, ET-743 administrado a dosis de 1,5 mg/m² por ciclo en infusión de 24 horas a pacientes previamente no tratados, no alcanzó remisiones objetivas. Se observó una tasa de enfermedad estable en el 33% de los pacientes (23). Es muy posible que esta resistencia a fármacos este relacionada con la frecuente sobre expresión que estos tumores muestran de proteínas ligada a la resistencia a fármacos como MDR P-gp, MRP-1 y LRP (24).

BASES MOLECULARES DEL TRATAMIENTO DE LOS GIST

En los últimos tres años se ha producido un cambio extraordinario en la percepción del tratamiento de los GIST, fruto de un enorme esfuerzo de investigación durante décadas, que ha resultado en la reciente comercialización de mesilato de imatinib (Glivec®), una fenilaminopirimidina, que se comporta como un inhibidor competitivo de ATP.

La mayoría de los GIST expresan kit, una glicoproteína transmembrana de 145 D con actividad tirosina-quinasa. Kit es una tirosina-quinasa, estructuralmente similar a PDGF o a MCSF, que se expresa en células hematopoyéticas, células intersticiales de Cajal (CIC), células germinales, mastocitos y melanocitos. Kit actúa como receptor para el "stem cell factor" (SCF), cuya

unión induce una homodimerización del receptor kit. Está unión ligando-receptor desencadena actividad tirosina-quinasa en el interior de la célula, con la fosforilación de substratos y traducción de señales intracelulares del citoplasma al núcleo celular. La actividad tirosina-quinasa de kit se puede activar por mutación o cambio de marco de lectura en los diferentes exones de kit, lo que conduciría a una activación constitutiva de kit, de manera que sería independiente del ligando natural SCF. El área yuxtamembranosa de kit (exón 11) actuaría como un área de antidimerización. La mayoría de los GIST expresan de manera constitutiva isoformas mutantes activadas de kit o de la quinasa del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA). Se ha podido comprobar que en GIST, la mayoría presentan mutaciones (90%), y que del 57 al 71% de las mutaciones se producen en el exón 11. Se han descrito otros exones mutados, como 9 ó 13 (4-17%). La mayoría de estas mutaciones son deleciones por cambio del marco de lectura ("in-frame deletions") y mutaciones "missense" que se agrupan en la región 5'-terminal del dominio yuxtamembranoso (exón 11). Recientemente, se han descrito GIST que portan duplicaciones en tandem internas (ITD) del extremo 3' del dominio yuxtamembranoso de kit. En un estudio, 500 casos de GIST positivos por inmunohistoquímica para kit fueron evaluados para este tipo de mutación, que se identificó en 18 casos (3,6%). La mayoría de estas duplicaciones en tandem internas consistieron de 1 a 18 duplicaciones de codones, siendo Tyr (578), Asp (579) y Leu (576) los codones más comunes duplicados. La localización fue 14 GIST gástricos (78%), 2 de intestino delgado (11%) y dos de localización anal (11%) (25). La frecuencia de las ITD fue de 6,5% para los GIST gástricos y 0,6% para los intestinales. La gran mayoría de los GIST con ITD se acompañaron de una tasa de actividad mitótica muy baja y presentaron un curso clínico benigno. Las consecuencias de los diferentes cambios moleculares, la correlación clínica y la respuesta a los inhibidores de tirosina-quinasa así como las alteraciones genéticas específicas se encuentran actualmente bajo una intensa investigación.

La relación entre las mutaciones de las quinasas kit y PDGFRA y la respuesta clínica a imatinib ha sido estudiada en un número relativamente importante de pacientes en EE.UU. (26). Sobre un total de 127 pacientes con GIST avanzados incluidos en un estudio fase II con imatinib, se examinaron las mutaciones de kit o de PDGFRA y se correlacionaron con la evolución clínica. Mutaciones activadoras de kit o de PDGFRA se encontraron en 112 casos (88,2%) y en seis casos (4,7%) respectivamente. La mayoría de las mutaciones de kit se produjeron en el exón 11 (n = 85) o en el exón 9 (n = 23). Todas las isoformas mutadas de kit fueron sensibles a la terapia con imatinib "in vitro", pero sólo una parte de las isoformas mutadas de PDGFRA fueron sensibles a imatinib. En los enfermos en los que se demostró una mutación en el exón 11, la tasa de remisión parcial fue del 83,5%, mientras que los enfermos que mostraron una mutación en el exón 9 o ausencia de mutación detectable en kit o PDGFRA tuvieron una tasa de res-

puesta del 47,8% ($p = 0,0006$) y 0% ($p < 0,0001$) respectivamente. Los enfermos con mutaciones en el exón 11 presentaron una supervivencia libre de evento y una supervivencia global más prolongada que aquellos enfermos con mutaciones en el exón 9 o que no presentaban mutaciones detectables en las quinasas. Este estudio indica el status de mutación de estas oncoproteínas es predictiva de una respuesta clínica a imatinib. Las mutaciones en la quinasas PDGFR pueden explicar una respuesta y sensibilidad a imatinib en algunos GIST en los que no se detectan mutaciones en kit.

Las técnicas óptimas para los estudios moleculares aún están por definir. El cribado de las mutaciones en kit y en PDGFR puede efectuarse sobre muestras embebidas en parafina fijadas con formalina o sobre muestras congeladas. Hasta el momento, la secuenciación directa ha sido la técnica más usada para la identificación y detección de mutaciones de kit. Está técnica, sin embargo, puede fallar en la detección de mutaciones somáticas cuando la contaminación por células no tumorales es abundante. El análisis longitudinal de productos de PCR (LAPP) ha demostrado ser más sensible que la secuenciación directa para la detección de deleciones e inserciones (27,28), pero no detecta mutaciones puntuales. La cromatografía líquida de alta eficiencia de desnaturalización (DHPLC) se ha usado recientemente en algunos estudios para detectar mutaciones en kit y PDGFR en casos de GIST. La DHPLC ha demostrado ser una de las técnicas más sensibles para la detección de mutaciones en tumores esporádicos (26,29,30).

FARMACOLOGÍA DE IMATINIB

Imatinib (Glivec®) actúa inhibiendo la actividad de varias tirosina-quinasa como la tirosina-quinasa quimérica anómala de la LMC producto de la translocación 9.22 (LMC Filadelfia positiva) Bcr-Abl, kit, PDGF, Abl-kinasa relacionada (Arg). Imatinib se une al "pocket" o bolsillo de fijación de ATP en las tirosina-quinasa, impidiendo la unión del ATP y la fosforilación de substratos. Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 98%. Se metaboliza en su mayor parte en el hígado. Presenta una vida media de 18 horas, y su metabolito principal es la un derivado de la piperazilina N-desmetilado. Se elimina en 7 días el 81% de la dosis (67% por heces, 13% por orina).

La tolerancia es en general buena.

Los inhibidores o inductores del enzima CYP4A4 se acompañan de cambios en las concentraciones de imatinib. Además, los fármacos metabolizados por el citocromo CYP4A4 pueden alterarse en su concentración sanguínea, como es el caso de los anticoagulantes orales.

Los efectos adversos más comunes relacionados con el uso de este fármaco han sido edema, leve, con frecuencia periorbitario, o en MMII. Es más raro la presencia de derrame pleural, derrame pericárdico o anasarca, y suele responder a restricción líquida y/o diuréticos. Se han descrito dos casos de edema cerebral en la literatura, en enfermos con LMC, que podrían estar relacionados con la toma del fármaco.

La toxicidad cutánea ha consistido en dermatitis exfoliativa, rash persistente, pustulosis exantemática (muy rara), e hipopigmentación.

Otras toxicidades frecuentes han sido náusea y vómitos (> 10% de los pacientes), calambres musculares, sobre todo en MMII, diarrea, cefalea (> 10%).

La hepatotoxicidad ha sido menos frecuente, causando la interrupción del tratamiento en menos del 0,5% de los pacientes. Revierte tras la suspensión temporal y/o descenso de las dosis de imatinib. Aunque se dispone de muy escasa experiencia en el uso de imatinib en presencia de hiperbilirrubinemia, se ha descrito la administración de imatinib con buena tolerancia en pacientes con ictericia y GIST con enfermedad avanzada (31).

La toxicidad hematológica relevante es poco frecuente; también se ha descrito en enfermos con LMC ruptura de bazo y la necrosis de médula ósea.

ENSAYOS CLÍNICOS CON IMATINIB EN GIST AVANZADOS

Los ensayos clínicos comunicados hasta la fecha revelan una alta actividad de Glivec® en estos tumores. En el estudio fase II B2222, con 147 pacientes con GIST irreseccables o metastásicos, fueron tratados con dosis de 400 ó 600 mg diarios. Si se observaba una progresión de la enfermedad, se permitía la escalada de dosis a 600 mg diarios. Con un seguimiento mediano de 9 meses, la tasa de respuestas globales (RG) fue de un 54%, con un 28% de enfermedades estables (EE) y sólo un 14% de progresiones. Un aspecto importante es que las respuestas son muy duraderas, situación que se ha observado en todos los ensayos clínicos comunicados hasta la fecha. Así, la mediana de supervivencia global (SG) no se ha alcanzado, y la tasa de SG al año fue del 88%. La mediana de tiempo para la respuesta fue de 13 semanas. De 9 pacientes tratados con 400 mg y en progresión de la enfermedad, dos mostraron EE y un paciente alcanzó una RP al elevar las dosis a 600 mg diarios. En este estudio, los exámenes de PET demostraron ser un indicador rápido, sensible y fiable de respuesta o resistencia a imatinib (32). El 90% de los efectos adversos fueron leves y moderados. El efecto adverso más común fue el edema (74,1%), y más frecuente periorbitario, náuseas (52,4%), diarrea (44,9%), mialgia o dolor musculoesquelético (39,5%), astenia (34,7%), dermatitis o rash (30,6%), cefalea (25,9%) y dolor abdominal (25,9%). Efectos adversos grado 3 ó 4 ocurrieron el 21% de los enfermos, como hemorragias gastrointestinales o intraabdominales, que ocurrieron en pacientes con tumores voluminosos, hasta en el 5% de los enfermos.

Un estudio fase I de la EORTC sobre una población similar de pacientes, pero en menor número -36 GIST- tratados con dosis desde 400 mg/día a 500 mg/12 horas, día, se observó que la dosis máxima tolerable fue de 1.000 mg/día. Con un seguimiento mínimo de 11 meses (11-15 m), las RP fueron del 50%, con un 30% de EE y un beneficio clínico del 81%. Se observaron RG con todas las dosis de imatinib. Los autores recomendaron como dosis recomendable para fase II 400 mg/12 horas.

Una observación relevante fue que dos pacientes a dosis de 400 mg diarios, en progresión, alcanzaron EE o respuesta menor con 800 mg diarios. Tres pacientes presentaron sangrado intratumoral, con perforación en el abdomen en un caso (33). En pacientes japoneses se ha efectuado un estudio fase II multicéntrico en enfermos con GIST irresecables o metastáticos. Similar en diseño al estudio fase II americano, los pacientes fueron aleatorizados a tomar 400 u 600 mg de imatinib diarios. La eficacia fue evaluada siguiendo los criterios del SWOG. Se reclutaron 74 pacientes, en los que se pudo demostrar que las mutaciones en el exón 11 fueron las anomalías mutacionales más frecuentes (79,7%), seguidas de mutación en el exón 9 (10,3%). La tasa de respuesta global fue de 55,4%; 30 pacientes mostraron enfermedad estable y un paciente progresó. La tasa de RP fue más alta con 600 mg que con 400 mg (60,9 *versus* 46,4%) aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. El 90% de los efectos adversos fueron grado I o II. Un porcentaje mayor del 5% evidenció toxicidad grado III/IV en forma de neutropenia (17,6%) y dermatitis (6,8%), toxicidades que fueron mayor en el grupo de 600 mg (21,7 *vs.* 1,9% y 10,7 *vs.* 0%). Las interrupciones del tratamiento y los descensos de dosis fueron mayores en el grupo que recibía los 600 mg diarios. Los autores concluyeron que imatinib posee una alta eficacia en GIST, con una considerable seguridad y elevada tolerabilidad. La dosis recomendada fue de 400 mg diarios (34).

Estos datos suponen un gran avance en GIST, y un cambio dramático en el pronóstico. Tanto en EE.UU. como en Europa, se han llevado a cabo dos importantes estudios fase III con más de 700 pacientes con GIST avanzados cada uno con el objeto de examinar las dosis más adecuadas en este tipo de tumores. Además, estos estudios aportarán un importante conocimiento en este campo, parte del cual ya se ha comenzado a conocer. Los resultados preliminares de ambos estudios han sido presentados en ASCO en Mayo de 2003 y han sido actualizados en parte en ASCO de 2004. El estudio Americano S0033 comparó 400 mg frente a 800 mg diarios. El objetivo primario fue conocer el impacto de la dosis sobre la supervivencia. La tasa de RG fue del 43% con dosis de 400 mg y de 41% con dosis de 800 mg. La tasa de RG más EE fue del 75% con 400 mg y de 73% con 800 mg. El 18% de los enfermos se cruzaron a la dosis más elevada de imatinib en el momento de la progresión. Tan sólo un 4% de enfermos abandonaron el estudio por toxicidad (35). Los datos más recientes de este estudio presentados en mayo de 2004 mostraron que la mediana de seguimiento en los 527 pacientes sobrevivientes es de 768 días (70-1029), con una mediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos brazos. La supervivencia estimada a los dos años ha sido del 78% (IC 73-82%) para el brazo a 400 mg diarios *versus* 73% (IC 68-77%) para el brazo de 800 mg. La SLP a 2 años ha sido estimada en un 50% (IC 45-55%) para los enfermos que reciben 400 mg de imatinib frente a un 53% (IC 47-58%) para aquellos que reciben 800 mg. De los 164 pacientes tratados con 400 mg y que han progresado, 88 han sido cruzados a 800 mg diarios.

La mediana de seguimiento de la terapia cruzada es de 307 días (1-852). Tras el cruce, 5 (7%) de 68 pacientes evaluables han mostrado una RP y 20 pacientes adicionales han mostrado estabilización de su proceso (29%). La mediana de SLP y de la SG tras el cruce a las dosis más altas ha sido de 4 meses y 19 meses respectivamente (36).

En el estudio Europeo-Australiano-Asiático se incluyeron 946 enfermos, tratados de manera aleatoria con 400 mg o 800 mg diarios de Glivec®, repartidos en dos tomas. El objetivo primario es la SLP. Con una mediana de seguimiento de 8,4 meses, 615 enfermos fueron evaluables para eficacia. La tasa de RG ha sido idéntica hasta el momento (43% RG) con una tasa de RC del 3 y 2% respectivamente. La SLP estimada a 12 meses ha sido 64% (400 mg) *vs.* 69% (800 mg) (37). Este estudio ha sido publicado en septiembre de 2004. Con una mediana de seguimiento de 760 días, el 56% de los pacientes (263) que recibieron 400 mg diarios habían progresado. Sin embargo, sólo habían progresado el 50% (235 enfermos) en la rama en la que recibieron 800 mg diarios (HR 0,82, CI 0,69-0,98), diferencia significativa, $p = 0,026$. El tratamiento en ambos brazos terapéuticos fue bien tolerado, aunque se registró un mayor número de interrupciones (40 *vs.* 64%) y reducciones de dosis (16 *vs.* 60%) en los pacientes tratados con 800 mg diarios. El 5% de los pacientes alcanzó una RC, el 47% una RP y el 32% una EE, sin diferencias entre ambos grupos. La dosis de 800 mg diarios se acompaña de significativa mejoría en la SLP (38). En este ensayo, de los pacientes con dosis bajas de Glivec® de 400 mg, 143 fueron cruzados a las dosis altas, de los cuales, 97 fueron evaluables. Sesenta y cinco presentaron enfermedad progresiva, dos RP y 30 pacientes mostraron EE (20+-592+). Después de un año, el 26% de los pacientes se mantenían libres de progresión tras el cruce (39).

El Grupo Francés de Investigación en Sarcomas llevó a cabo un estudio fase III en el que se comparó la administración continua de imatinib frente a la administración intermitente, en un intento de averiguar si la administración intermitente de imatinib pudiera prevenir el advenimiento de clones resistente o resistencia secundaria a imatinib. Así, los enfermos diagnosticados de GIST avanzado fueron aleatorizados, tras un año de toma de imatinib, a mantener el tratamiento o a interrumpirlo y reiniciarlo en el momento de la progresión. En diciembre de 2003 se habían incluido 159 pacientes en el estudio. Un 13% de los enfermos experimentaron progresión inmediata. A los 6 meses, 10% evidenciaron RC, 42% RP, EE, 36% y progresión 6%. Se llevó a cabo cirugía en 6 pacientes (4%) durante el primer año. De los 74 candidatos, 46 fueron aleatorizados (62%), 23 en cada brazo. La tasa de progresión a tres meses fue de 0% en los enfermos que continuaron tomando imatinib frente al 5 (21%) de los pacientes que habían interrumpido la toma (40).

El uso de imatinib en enfermos en malas condiciones médicas está justificado por las altas tasas de respuesta y la escasa toxicidad del tratamiento (41).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE.
TRATAMIENTO DE LOS GIST REFRACTARIOS O
RESISTENTES A IMATINIB (GLIVEC®)

DEFINICIÓN DE PROGRESIÓN

Una vez que los pacientes han respondido a imatinib o se han estabilizado, la enfermedad debe ser monitorizada para detectar recurrencia o progresión. La TAC juega un importante papel en la identificación de la recidiva de la enfermedad. La presencia de recurrencia o progresión a Glivec® se define por:

- Aparición de una nueva lesión en el lugar de la resección quirúrgica inicial.
- Aparición de una nueva localización metastásica.
- Un incremento en el tamaño de las lesiones previamente conocidas.
- Desarrollo de un nódulo intratumoral en el fondo de una tumoración bajo tratamiento con imatinib.

Algunos autores han llamado la atención sobre el hecho de que los criterios RECIST tienden a subestimar las respuestas en GIST y con frecuencia, no discriminan entre una respuesta de buena calidad y una mala respuesta. Este hecho se enfatizó también en la conferencia de Helsinki y en la Reunión de la CTOS de noviembre de 2003 en Barcelona. Así, Kristensen y cols. compararon en 14 pacientes consecutivos tratados con imatinib a dosis de 400 u 800 mg diarios la PET y la TAC espiral. Los estudios se realizaron antes, a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento y cada 8 semanas. El tratamiento con imatinib se mantuvo hasta la progresión, toxicidad intolerable, muerte o cirugía radical. La mediana de duración del tratamiento fue de 140+ días (41-527+). Los TAC fueron evaluados de acuerdo a los criterios RECIST y la PET se consideró respuesta si el valor estandarizado de captación descendió a 2,5. Se observó que de 7 pacientes (50%) que respondieron según PET, sólo cuatro (28%) alcanzaron respuesta en la TAC. La mediana de tiempo a la respuesta con PET fue de 21 días (2-40) comparado con una mediana de 83 días (27-173) para la primera detección de respuesta según la TAC (42). El grupo del *MD Anderson*, en un estudio sobre 44 pacientes, halló que la respuesta en la TAC se definía mejor como un descenso en el tamaño mayor del 10% o un descenso en la densidad del tumor de más de un 15%. Estos parámetros mostraron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% en detectar pacientes con una buena respuesta por PET y fue más predictivo del tiempo a la progresión (TTP) que los criterios RECIST (43). Este mismo grupo, sobre 98 pacientes tratados con 400 u 800 mg diarios de imatinib, evaluaron sus criterios por TAC y los compararon con los criterios RECIST. La respuesta por criterios RECIST no correlacionó significativamente con el TTP, pero sí hubo una intensa correlación con los criterios del Anderson ($p = 0,0002$). No hubo diferencias en el TTP entre los 44 respondedores por RECIST (90% al año, 72% a los dos años) o los 81 respondedores por criterios del Hospital Anderson (90% al año, 72% a los dos años). Sin embargo sí hubo diferencia entre los 54 no respondedores por RECIST (74% al año, 61% a los dos

años) y los 17 no respondedores por los criterios del Anderson (41% al año, 34% a los dos años) ($p = 0,02$) (44). Recientemente, un grupo alemán recomendó la combinación de las dos técnicas, la morfológica y la funcional, para la evaluación de los GIST tratados con imatinib. Las imágenes fusionadas de PET y TAC, cuando se comparan con las de PET o TAC, fueron más acertadas en la caracterización de la respuesta tumoral (95% al mes, 100% a los 3 y 6 meses) (45).

El grupo del Dana Farber Cancer Institute evaluó mediante TAC, PET y en algunos casos, RMN, 89 pacientes con GIST metastáticos que estaban bajo tratamiento con imatinib, durante un periodo de seguimiento de hasta 36 meses. Cuarenta y dos de los 89 pacientes evidenciaron progresión tumoral de acuerdo con los criterios bidimensionales y del SWOG. La respuesta inicial a imatinib en la TAC evidenció una reducción en el tamaño tumoral, con un marcado descenso en los valores de atenuación, así como una concomitante disminución en la captación de 18-fluoroglucosa en la PET. De los 42 enfermos, 21 desarrollaron un nódulo en el interior de la tumoración, que se definió como un nuevo foco captante o realzante, contenido en el interior de una lesión preexistente, no realzante o hipocaptante. Estos nódulos surgieron de la superficie de pared en 13 de los 21 casos y de la superficie mural y la matriz tumoral en 8 de 21 pacientes. En 16 de los 21 pacientes, el nódulo en el interior de la masa tumoral fue el primer signo de progresión. Este hallazgo se mantuvo como único signo de progresión en 11 de los enfermos. Otros patrones de progresión incluyeron: nueva localización de la enfermedad en 10 de los 42 pacientes. Progresión de lesiones preexistentes en 36 de los 42 pacientes. Patrón mixto en 4 de 42 enfermos. Este patrón de recurrencia de “nódulo en el interior de una masa tumoral” es único y diferente de otros patrones conocidos de recurrencia, y es un marcador precoz de progresión. Estos nódulos representan probablemente un clon resistente de la enfermedad y pueden necesitar un cambio en la estrategia de tratamiento, como terapia localizada (cirugía, terapias locales guiadas por radiología, etc.) o el uso de una terapia molecular diferente (46). Por el momento, se considera que los patrones de respuesta a imatinib deberán ser descritos a través de criterios que serán en parte diferentes a los usados con agentes citotóxicos en los tumores sólidos y linfomas con el objeto de que las definiciones de respuesta sean útiles desde un punto de vista clínico (47).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD
RECURRENTE LOCAL/LOCOREGIONAL AISLADA, U
OLIGOCLONAL

Se valorará tratamiento quirúrgico en caso de progresión local o locoregional. La progresión limitada, como es el caso de pacientes con localizaciones únicas resistentes al tratamiento con imatinib (Glivec®), pueden ser tratados con cirugía o con otras técnicas locales, tales como RFA (ablación percutánea por radiofrecuencia) (48). Tras la resección de los clones resistentes, debe continuarse con la

terapia con imatinib para controlar el resto de la enfermedad sistémica, que en principio mantiene su sensibilidad a la terapia con imatinib. La RFA por radiofrecuencia parece ser segura y efectiva para las localizaciones que muestran progresión, aunque la experiencia en GIST es limitada. En un estudio comunicado a ASCO 2004, se trataron 9 pacientes con RFA. Todos habían recibido tratamiento con Glivec® durante una mediana de tiempo de 25 meses (18-36 m) sobre lesiones únicas o un número limitado de localizaciones (tejido blando, metástasis hepáticas, progresión en lugares previamente afectados, nuevas localizaciones o desarrollo de nuevos nódulos en el interior de una lesión de GIST preexistente). Los enfermos presentaban buen estado general y no tuvieron toxicidad relevante asociada al procedimiento. Con una mediana de seguimiento de 4,2 meses (1-11 m), todos los pacientes mantenían la ablación de todas sus lesiones. Algunos pacientes desarrollaron progresión sistémica y fueron sometidos a un incremento de la dosis (600 u 800 mg/día). De los 9 pacientes, 4 continúan estables y con tratamiento con imatinib (ProcASCO 2004; 23:820).

En el caso de recaídas aisladas, aunque la resección quirúrgica completa de las mismas puede resultar en una mediana de supervivencia de 54 meses (49), se acepta, sin embargo, que por el momento no se conoce el valor de la cirugía en las recaídas de la enfermedad. En algunos pacientes cuyo tumor primario mostraba rasgos de bajo riesgo en cuanto a tamaño ($\leq 2-5$ cm) y mitosis por 50 campos de gran aumento (≤ 5 mitosis) de localización rectal o anal, la enfermedad recurrente local se ha tratado con éxito mediante resección total, manteniéndose en remisión durante períodos largos de tiempo (4-10 años) (50).

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA O PROGRESIÓN MÚLTIPLE

Hoy, el primer paso a tener en cuenta será la elevación de la dosis de imatinib de 400 a 800 si es posible, incluso 600 mg si 800 mg no son tolerados, ya que la experiencia de los diferentes estudios comentados hasta ahora, como el estudio fase II Americano, el estudio de la EORTC y los estudios fase III, demuestran un beneficio en una proporción de los pacientes.

Potenciales vías de progreso en el tratamiento de los pacientes con GIST refractario a imatinib.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A IMATINIB

La resistencia a imatinib constituye un problema terapéutico importante ya que los enfermos que no responden a mesilato de imatinib de entrada (resistencia primaria, 11-15% de los enfermos) o que dejan de responder al mismo (resistencia secundaria), apenas un 5% de los enfermos responden a tratamientos tradicionales. Diferentes mecanismos de resistencia a imatinib están siendo caracterizados, y ello va a permitir que nuevos fármacos con potencial eficacia sean evaluados como agentes únicos o en combinación con imatinib. Los mecanismos de resistencia a imatinib son heterogéneos. Pueden agruparse en

varios grupos, y son similares a los que se están describiendo en la LMC: a) resistencia en la diana debido a mutación. Esta situación se pone de manifiesto por la adquisición de una nueva mutación en kit o en PDGFRA, que se añade a la previa mutación existente antes del tratamiento con imatinib. Ciertas mutaciones en el bolsillo en el lugar de unión del ATP se han encontrado como causa de resistencia a imatinib en las quinasas ABL y c-kit. Así, una nueva mutación puntual en el exón 14, en un paciente con una mutación pretratamiento con Glivec® en el exón 11, condujo a resistencia secundaria a imatinib (51); b) resistencia de la diana por sobre-expresión, que se acompaña de amplificación geonómica de kit, sobre-expresión de la oncoproteína kit sin que se pueda demostrar la presencia de nuevas mutaciones intragénicas; c) resistencia por modulación de la diana, que se manifiesta por la activación de un receptor alternativo de tirosina-quinasa, que puede acompañarse de una pérdida de expresión de la oncoproteína kit; y d) resistencia funcional: evidenciada por la activación de kit o de PDGFR, en ausencia de una mutación genómica secundaria (Fletcher JA. Proc ASCO 2003; 22: 3275).

En el momento actual, se están investigando nuevos fármacos en este campo, basados en el conocimiento molecular de las vías de transducción de señales. Así, las áreas de investigación van dirigidas hacia las quinasas Src (inhibidor SU6656), la familia de las quinasas lipídicas fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), las quinasas Janus (JAK) y las proteínas STAT (“*signal transducer and activators of transcription pathway*”), la vía Ras/MAPK (“*mitogen-activated protein kinase*”) y proteína-quinasa C, entre otras (52).

Algunos ejemplos en desarrollo se describen a continuación. El SU11248, un inhibidor de múltiples tirosina quinasas con propiedades antiangiogénicas, podría ayudar a controlar la enfermedad en enfermos que no responden a imatinib. SU11248 ha sido administrado a 45 enfermos de GIST y su actividad fue valorada mediante PET en 39 de ellos. La PET ha evidenciado datos de actividad en el 72% de los casos, con mejoría sintomática frecuentes (53). En ASCO 2004 se presentaron datos sobre 98 pacientes, de los que se dispone de información sobre respuesta en 48 enfermos: el régimen para fase II fue 50 mg de SU11248 vía oral una vez al día durante 4 semanas, seguido de dos semanas de descanso. El beneficio clínico fue del 54% (respuestas objetivas más EE por más de 6 meses). El 13% mostraron una respuesta (6/48). Actualmente, está en marcha un estudio internacional fase III en enfermos resistentes a imatinib (ProcASCO 2004;23: 195).

Otros fármacos en estudio son la brostalicina i.v., estudiada por el grupo de sarcomas de la EORTC en un estudio fase II, administrada en 10 minutos cada 21 días en enfermos con GIST refractarios o que recurren tras tratamiento con Glivec®. También está bajo ensayo clínico la perifosina por vía oral (NCI).

Datos de laboratorio en líneas celulares sugieren que un antibiótico benzoquinóideo de la ansamicina, la 17-AAG (17-allylamino-17-dimetoxigeldanamicina), el cual se une a la proteína “*heat shock protein 90*” (hsp90) y causa desestabilización de varias quinasas dependien-

tes de esta proteína, podría ser útil en GIST, ya que causa descenso de la actividad de kit y una disminución en las moléculas de señalización AKT y STAT3 tras la exposición al fármaco (54).

IMATINIB ADMINISTRADO JUNTO CON OTROS FÁRMACOS DIRIGIDOS A DIANAS MOLECULARES O CON QUIMIOTERAPIA

La adición de otros fármacos al tratamiento con Glivec® es área de estudio en el momento actual. Es el caso del inhibidor de la quinasa mTOR, la inhibición en la diana de la rapamicina en los mamíferos, con la combinación de imatinib y RAD001, y el inhibidor de la proteína quinasa C, PKC412. Se ha podido observar sinergismo "in vitro" entre imatinib y el inhibidor oral de la mTOR, el everolimus (E,RAD001). Se ha iniciado un estudio fase I/II en el que se ha podido observar que imatinib incrementa los niveles de everolimus en sangre significativamente (ProcASCO 2004; 23:195).

Otro enfoque consiste en la administración conjunta de imatinib y quimioterapia. Se ha podido observar en estudios en líneas celulares que el imatinib incrementa la actividad antitumoral de la doxorubicina de manera significativa (Scotlandi K. JCO 2003; 21: 1952-1960). La administración de antraciclinas e imatinib en enfermos resistentes a este último es motivo de investigación en la clínica. Así, el grupo Español GEIS ha puesto en marcha recientemente un estudio en GIST refractarios con el objeto de testar esta hipótesis.

CONCLUSIONES

Desde el año 2000, el tratamiento con imatinib (Glivec®) ha llegado a ser el tratamiento paradigmático de las terapias dirigidos a dianas moleculares en los tumores sólidos,

y desde el año 2001 constituye el tratamiento de elección en los pacientes diagnosticados de GIST avanzados.

¿Cuándo debe iniciarse tratamiento con Glivec® en enfermos con GIST avanzados?

En los pacientes con enfermedad irreseccable y/o metastásica, los enfermos deben recibir tratamiento inmediato con imatinib. Como se ha comentado con anterioridad, aquellos pacientes con enfermedad avanzada, pero que quedaron libres de enfermedad tras tratamiento quirúrgico, deben ser tratados con imatinib.

¿Cuál es la dosis óptima de imatinib en el tratamiento de los GIST avanzados?

Por el momento, se considera que 400 mg al día es la dosis estándar como tratamiento de primera línea, ya que no se ha podido demostrar una mejoría en la supervivencia global en los dos grandes estudios de fase III en los que se ha comparado la dosis de 400 mg frente a la dosis de 800 mg. No obstante, ambos estudios han encontrado una mejoría en la supervivencia libre de progresión para la dosis de 800 mg, en uno de ellos significativa.

¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con imatinib en enfermos con GIST avanzado?

Como se ha visto en el estudio Francés (40), la interrupción del tratamiento con imatinib después de un año, se asocia a un alto riesgo de recaída, aún en enfermos con en remisión completa, y la experiencia clínica demuestra que una alta proporción de GIST avanzados recaen tras la interrupción de la discontinuación de la toma. Aunque muchos de los enfermos responden a la reintroducción de Glivec®, su interrupción no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con imatinib debe mantenerse hasta la progresión, la intolerancia o la negativa del paciente a tomarlo, incluyendo aquellos pacientes que están o alcanzan una remisión completa. En aquellos casos donde se objetive una progresión en múltiples localizaciones a dosis de 400 mg diarios, se recomienda aumentar las dosis a 800 mg diarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumours: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001 (Supl. 17): 19-26.
- Kindblom LG. Incidence and prevalence of GIST: practical considerations. En: *Glivec, first successful systemic treatment for GIST*. London: 2002 (abstract book); 18-20.
- Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998; 4: 841-8.
- Handra-Luca A, Fléjou J-F, Molas G, et al. Familial multiple gastrointestinal stromal tumours with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skenoid fibres. *Histopathology* 2001; 39: 359-63.
- Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004; 202 (1): 80-5.
- Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004; 126 (1): 318-21.
- Suzuki K, Kaneko G, Horigome N, et al. Malignant tumor of the gastrointestinal tumor type, in the greater omentum. *J Gastroenterol* 2003; 38 (10): 958-9.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours (GIST): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54 (1): 3-24.
- Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, et al. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (12): 2809-12.
- Rutkowski P, Nyckowski P, Grzesiakowska U, et al. The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib in patients with liver metastases from c-kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Neoplasma* 2003; 50: 438-42.
- Cheng JD, Compton CC, Meropol NJ. Uncommon cancers of the stomach. En: *Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH. Eds. Textbook of Uncommon Cancer*. New York: John Wiley & Sons, 1999. p. 396-8.
- Cheng P, Saltz L. Unusual tumors of the colon, rectum and anus. En: *Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH. Eds. Textbook of Uncommon Cancer*. New York: John Wiley & Sons, 1999. p. 396-8.
- Steinert DM, Blakely LJ, Patel SR, et al. Outcomes of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and other intra-abdominal sarcomas (IAS) in the era of imatinib therapy. *ProcASCO* 2004; 23: 824 (abstract 9047).
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastroint-

- nal stromal tumours. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 23 (1): 51-8.
16. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumours: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
 17. Shima Y, Horimi T, Ishikawa T, et al. Aggressive surgery for liver metastases from gastrointestinal stromal tumors. *Journal of hepatobiliary-pancreatic surgery* 2003; 10 (1): 77-80.
 18. Hohenberger P, Bauer S, Schneider U, et al. Tumour resection following imatinib pre-treatment in GI stromal tumours. *Proc ASCO* 2003; 22: 818 (abstract 3288).
 19. Bauer S, Hartmann JT, Lang H, et al. Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GIST. *Proc ASCO* 2004; 23: 819 (abstract 9023).
 20. Pietras K. Increasing Tumour Uptake of Anticancer Drugs With Imatinib. *Sem Oncol* 2004; 31 (Supl. 6): 18-23.
 21. Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two arm phase II study of temozolamide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2003; 15: 98 (12): 2693-9.
 22. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, et al. A phase II and pharmacokinetics study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumours. *Oncologist* 2002; 7: 531-8.
 23. Blay JY, Le Cesne A, Verweij J, et al. A phase II study of ET-743/trabectedin ("yondelis") for patients with advanced gastrointestinal tumours. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 1327-31.
 24. Plaat BEC, Holleman H, Molenaar M, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumours: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3211-20.
 25. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Stachura T, et al. Gastrointestinal stromal tumors with laterqalo tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favourable course. *Mod Pathol* 2003; 16 (12): 1257-64.
 26. 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.
 27. Emile JF, Lemoine A, Bienfait N, et al. Length analysis of polymerase chain reaction products: a sensitive and reliable technique for the detection of mutations in KIT exon 11 in gastrointestinal stromal tumours. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11: 107-12.
 28. Emile JF, Theou N, Tabone S, et al. Clinicopathological, phenotypic and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumours. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 (en prensa).
 29. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-Kit/PDGFR mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 17: 439-74.
 30. Xiao W, Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: A review. *Hum Mutat* 2001; 17: 439-74.
 31. De Pas T, Danesi R, Catania C, et al. Imatinib administration in two patients with liver metastases from GIST and severe jaundice. *Br J Cancer* 2003; 89 (8): 1403-4.
 32. Demetri GD, Mehren MV, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
 33. Van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Updated of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumours: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 5): S83-S87.
 34. Doi T, Nishida T, Hirota S, et al. Phase II clinical study of STI571 in Japanese (Jpn) patients (pts) with malignant gastrointestinal stromal tumours (GIST): Results of the B 1201 study. *Proc ASCO* 2004; 23: 331 (abstract 4078).
 35. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST : Intergroup S0033 early results. *Proc ASCO* 2003; 22: 3271A.
 36. Rankin C, Mehren MV, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST -Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc ASCO* 2004; 23: 815 (Abstract 9005).
 37. Verweij J, Casali PG, Zalberg J, et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc ASCO* 2003; 22: 3272A.
 38. Verweij J, Casali P, Zalberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *The Lancet* 2004; 364: 1127-34.
 39. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST) crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg (HD) after progression on 400 mg (LD) - an international, intergroup study of the EORTC, ISG and AGITG. *Proc ASCO* 2004; 23: 815 (abstract 9004).
 40. Blay JY, Berthaud P, Perol D, et al. Continuous vs intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year: a prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *Proc ASCO* 2004; 23:815 (abstract 9006).
 41. Gelderblom H, Verweij J. Several patients with a metastasised gastrointestinal stroma-cell tumor for whom the tide turned by the introduction of imatinib. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147 (42): 2041-3.
 42. Kristensen CA, Eigtved A, Bjerregaard B, et al. FDG-PET versus spiral CT for evaluation of imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). 9th Annual Scientific Meeting of Connective Tissue Oncology Society. November 6-8, 2003. Abstract 209 (pág. 39).
 43. Choi H, Charnsangavej C, macapinlac HA, et al. Correlation of computerized tomography (CT) and proton emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated at a single institution with imatinib mesylate. *Proc ASCO* 2003; 22: 819 (abstract 3290).
 44. Benjamin RS, Choi H, Charnsangavej Ch, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. 9th Annual Scientific Meeting of Connective Tissue Oncology Society. November 6-8, 2003. Abstract 195 (pág. 40).
 45. Antoch G, Kanja J, Bauer S, et al. Comparison of PET, CT and dual modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumours. *J Nucl Med* 2004; 45: 357-65.
 46. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, et al. The "nodule within a mass": a unique pattern of disease progression seen in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST), not predicted for by standard tumour response criteria. 9th Annual Scientific Meeting of Connective Tissue Oncology Society. November 6-8, 2003. Abstract 123 (pág. 38).
 47. Casali PG, Fumagalli E, Messina A, et al. Tumor response to imatinib mesylate in advanced GIST. *Proc ASCO* 2003; 821 (abstract 9028).
 48. Dileo P, Rhandawa R, Vansonnenberg E, et al. Safety and efficacy of Percutaneous Radio Frequency Ablation (RFA) in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) with clonal evolution of lesions refractory to imatinib mesylate (IM). *J Clin Oncol* 2003; 22 (14S). Abstract 9024.
 49. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and Imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 465-75.
 50. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala, et al. Gastrointestinal stromal tumours, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetics study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-33.
 51. Tamborin E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in the Kit ATP pocket causes acquired resistance to Imatinib in a Gastrointestinal Stromal Tumour patient. *Gastroenterology* 2004; 127: 294-9.
 52. Sattler M, Salgia R. Targeting c-kit mutations: basic science to novel therapies. *Leukemia Research* 2004; 28S1: S11-S20.
 53. Demetri, D, et al. Decreases in circulating levels of soluble KIT in patients with Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) receiving the novel kinase inhibitor SU11248: correlative analysis of blood and plasma biomarkers. *Proc AACR* 2003; 94: A2970.
 54. Fumo G, Akin C, Metcalfe DD, et al. 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood* 2004; 103 (3):1078-84.

Tratamiento adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

A. POVEDA

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Según las conclusiones del panel de expertos reunidos en Lugano en marzo 2004, para elaborar un consenso sobre GIST (1), la administración de imatinib adyuvante a la cirugía debe ser considerada sólo dentro de ensayos clínicos. También las guías elaboradas por NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, www.nccn.org) (2) consideran el tratamiento adyuvante hoy en día sólo para pacientes de alto riesgo dentro de ensayos clínicos (*el 18 de enero de 2005 la NCCN celebrará en Arizona (EE.UU.) el simposio de actualización de GIST, a cuyos textos espero tener acceso antes del Simposio de Revisiones en Cáncer 2005*).

En la actualidad existen al menos dos grandes ensayos, uno desarrollado en Europa (el promotor es la EORTC y co-promotores los grupos Nacionales de Sarcomas de Francia (FSG), Italia (ISG) y España (GEIS) además de Australia; el otro ensayo está siendo desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica (ACOSOG *US trial*), por lo que pacientes de gran parte del mundo se pueden beneficiar de ser incluidos en ensayos de adyuvancia. El objetivo de estos estudios todavía en marcha es averiguar, en pacientes de riesgo (cada protocolo los define), qué beneficio puede producir la administración de imatinib adyuvante a la cirugía. Los ensayos que podemos ofrecer a estos pacientes deben incluir un brazo control de no tratamiento. Por lo tanto su administración como adyuvante debe ser considerada, a día de hoy, investigacional (NCCN level 2A).

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 (3) (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 (4,5).

Uno de los dos grandes estudios en marcha (el que desarrolla el intergrupo *EORTC European/Australian*) también incluye pacientes con "riesgo intermedio", además de los de alto riesgo. El otro estudio (ACOSOG *US trial*) incluye pacientes basados sólo en el tamaño del

TABLA I
RISK ASSESSMENT CLASSIFICATION SCHEME TO ASSESS PROGNOSIS OF PRIMARY GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

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

*HPF = high power field (adapted with permission from Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65).

tumor, por lo que se incluyen algunos que no son de alto riesgo (Tabla I).

Existen diversos trabajos que analizan patrones de recaída y de supervivencia en GIST (7,8,9). Sin embargo conviene esperar al análisis multivariante de otros factores pronósticos actualmente en estudio para valorar si pueden ser considerados como pacientes de riesgo de recaída (11,12).

ENDPOINTS PRIMARIOS DE ESTUDIOS DE ADYUVANCIA

De acuerdo a las conclusiones del Consenso de Lugano (1) debe usarse como objetivo o *endpoint* primario la supervivencia global y no la supervivencia libre de progresión. Esta recomendación se basa en que, por el momento, no se ha demostrado que la terapia con imatinib sea suficientemente eficaz como para erradicar la enfermedad en GIST localizados, evitando las recidivas (estudios adyuvantes todavía en marcha). Tampoco la erradica en todos los subgrupos en enfermedad avanzada (NCCN level 2A).

¿ES TRATAMIENTO ADYUVANTE SU EMPLEO TRAS LA RESECCIÓN COMPLETA DE ENFERMEDAD METASTÁSICA?

En ocasiones (afectación de peritoneo y/o hígado) se puede resear completamente la enfermedad diseminada. La administración posterior de imatinib no debe etiquetarse como adyuvante, reservándose esa terminología a los pacientes sin evidencia de enfermedad tras la extirpación quirúrgica del tumor primario. Debe hacerse

hincapié en este concepto a la hora de incluir pacientes en estudios de adyuvancia, pues el pronóstico de pacientes con recaída, aun extirpada, es diferente al de los pacientes libres de enfermedad tras el tratamiento del primario. Además a día de hoy las indicaciones aprobadas de empleo de imatinib se delimitan a enfermedad avanzada (6).

La contaminación del campo quirúrgico sí que se considera un factor de riesgo de recaída peritoneal y/o metástasis (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, 2004 (in press).
2. Demetri GD, Benjamín R, Blanke CD, Choi H, Corless C, et al. Optimal management of patients with gastrointestinal stroma tumors (GIST). Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN 2004; 2 (Supl. 1).
3. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002; 33: 459-65.
4. 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.
5. Rubin BP, Fletcher JA. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal tumors. Int J Surg Pathol 2000; 8: 5-10.
6. 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.
7. Eng-Hen NG, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastro-intestinal leiomyosarcoma. Ann Surg 1992; 215(1): 68-77.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231(1); 51-8.
9. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol 2002; 33: 466-77.
10. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 1992; 215: 68-77.
11. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Prognostic value of pathological variables and mutations type in patients with complete surgical resection of GIST: a GEIS study Proceed Amer Soc Clin Oncol 2004; 23: A-9029.
12. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions involving 557-558 codons predicts poor prognosis in patients with complete resected gastrointestinal stromal tumors. A study of the Spanish group for research on sarcomas (GEIS) (in press).

Cáncer gástrico avanzado

A. JIMÉNEZ LACAWE, P. JIMÉNEZ FONSECA, M. LUQUE CABAL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Aunque en nuestro país la incidencia del cáncer de estómago ha disminuido, al igual que en el resto de los países industrializados de Occidente, este tumor es uno de los más frecuentes del mundo. Por otra parte, sigue siendo un tumor incurable cuando hay metástasis y la mediana de la supervivencia ha variado poco a pesar de los avances científicos y la aparición de nuevos fármacos activos. En consecuencia el tratamiento de enfermos con cáncer de estómago avanzado constituye un reto para el oncólogo.

Dada la limitación de este artículo hemos intentado exponer su contenido de una manera práctica y resumida en los siguientes apartados:

1. Criterios para la indicación terapéutica.
2. Tratamiento estándar.
3. Fármacos que hoy en día pueden calificarse como activos.
4. Líneas de investigación más prometedoras.

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO: CRITERIOS DE ACTUACIÓN

La primera disyuntiva que se nos plantea ante un enfermo con cáncer de estómago metastásico es si es conveniente tratarlo únicamente con medidas de soporte o si debe tratarse con citostáticos. Existen argumentos en "pro" y argumentos en "contra", pero independientemente de estos argumentos, la balanza puede inclinarse

hacia uno u otro lado según las circunstancias concretas de cada enfermo (edad, estado general, comorbilidad, deseos de tratarse, etc.).

1. Argumentos en "pro". Existen estudios prospectivos "aleatorizados" que demuestran que la administración de quimioterapia asociada a un tratamiento de soporte aumenta la supervivencia si se compara con un tratamiento de soporte sin quimioterapia (1). Por otra parte, la calidad de vida de los enfermos sometidos a tratamiento en alguno de estos estudios es mejor, sin que ello suponga un aumento de los costes (1) (Tabla I).

2. Argumentos en "contra". Todos hemos tenido la amarga experiencia de haber tratado algún enfermo con quimioterapia que desarrolló una gran toxicidad y en algún caso llegó a morir. Por lo tanto, siempre que el oncólogo participe en la toma de decisiones sobre si tratar o no a un enfermo con un cáncer de estómago avanzado, conviene advertirle a él o a sus familiares de estos inconvenientes.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Durante los primeros 30 años del desarrollo de la quimioterapia, el fármaco de referencia en el tratamiento del cáncer de estómago fue el 5-fluorouracilo o sus análogos. Los intentos para demostrar si las combinaciones con fármacos de la primera generación (fluoropirimidinas, mitomicina, nitrosoureas y antraciclinas),

TABLA I
TRATAMIENTO DE SOPORTE COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA

Autor	Esquema terapéutico	P	Mediana en meses frente a	T	P (potencia estadística)
Murad (1995)	FAMTX	3		10	0,001
Scheithaver (1995)	ELF F/L	4		7,5	0,05
Pryhonen (1995)	FEMTX	3		12,3	0,001
Glimeus (1997)	ELF F/L	5		8	0,12

P: tratamiento paliativo; T: tratamiento citostático + P

incluyendo la más estándar en EE.UU. (FAM: fluorouracilo, adriamicina y mitomicina), eran mejores que el uso de fluoropirimidinas utilizadas aisladamente, no resultaron positivos tras realizar múltiples estudios de fase III (2).

Durante la década de los años 80 y 90 se desarrollaron varias pautas de quimioterapia con los fármacos que en aquel momento se consideraban más activos como fluorouracilo (F), antraciclinas (A o E), cisplatino (C=P) y VP-16 (etopósido=E'); aparte del sinergismo demostrado con la utilización de leucovorin (L) y metotrexate (MTX). Las pautas más aceptadas según el Instituto Nacional del Cáncer Americano (PDQ) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) fueron FAMTX, PF, E'AP, ECF, FLEP y E'LF; y se convino etiquetarlas como combinaciones de segunda generación (2,3). En la tabla II se pueden ver los estudios fase III más importantes publicados con la intención de evaluar cuál de estas combinaciones era la más activa (1-8). A pesar de la superioridad de alguna de estas asociaciones, la mediana de la supervivencia variaba muy poco (alrededor de 8 meses, oscilando en la mayoría de las experiencias entre 7 y 9), el porcentaje de supervivencia al año era de un 30-40%, a los 2 años un 10% y a los 3 años aparentemente era similar a la historia natural de la enfermedad (1-3); y, en ocasiones, a costa de un aumento de la toxicidad y complejidad de dicha combinación (1-3). Por ese motivo, algunos autores no llegaron a aceptar un régimen estándar en el tratamiento de este tumor (4).

TABLA II

ESTUDIO FASE III CON PAUTAS DE 2ª GENERACIÓN

Pautas	Mediana en meses	
	B control	B investigacional
<i>(Brazo control: FAM)</i>		
FAM frente a FAMTX	7	10
FAM frente a FP	7	9
FAM frente a PELF	6	8
<i>(Brazo control: FAMTX)</i>		
FAMTX frente E'AP	7	6
FAMTX frente a FP	6,7	7,2
FAMTX frente a FLEP	5	7
FAMTX frente a ECF	6	8,7

B = brazo (grupo terapéutico)

Una encuesta realizada a nivel mundial al final de los años 90 indicaba que las opciones terapéuticas más aceptadas en América y en el grupo de tumores digestivos de la EORTC eran la asociación de cisplatino y 5-FU en infusión continua (4,5) y en Inglaterra la asociación ECF (4,6,7). Se acababa otra nueva etapa (la de la segunda generación), sin contestar a la pregunta clave sobre si realmente las pautas de segunda generación eran superiores al uso de las fluoropirimidinas en monokuimioterapia, ya que todo el mundo daba por hecho su superioridad. Lo que no se planteó al inicio de los años

80 tuvo que plantearse al final de los 90, y pudo comprobarse que la asociación de F + L + P era superior a la asociación de F + L (5-7). Se cerró esta etapa concluyendo que la asociación de cisplatino y fluorouracilo era el núcleo básico en el tratamiento del cáncer de estómago avanzado (4-7).

La aparición de nuevos fármacos activos como los taxanos, el irinotecán y el oxaliplatino pusieron en marcha, al final de los años noventa, una serie de estudios; en ellos se compararon las múltiples combinaciones posibles con los nuevos fármacos y el núcleo básico de las pautas de segunda generación (cisplatino y 5-FU).

Por otra parte, se han ido desarrollando varios estudios de fase II con todas las combinaciones posibles con 2 ó 3 de estos fármacos: Taxotere (T), irinotecán (I), 5-FU (F), cisplatino (P), oxaliplatino (O) y leucovorin (L). En el momento actual, estamos ante las primeras comunicaciones con las pautas que podríamos denominar de tercera generación (las que incluyen los nuevos fármacos irinotecán, taxanos, oxaliplatino y nuevas fluoropirimidinas). Entre ellas destaca la asociación de T + P + F, que fue superior a P + F en un estudio americano (6,7). Otra pauta de interés es la asociación de I + F + L, pues aunque presentó una actividad similar a P + F + L, se toleró mejor, y el grupo francés lo propone como estándar (6,7). Se presentarán las pautas de 3ª generación que hoy en día se consideran más activas (6-9).

Hay que tener en cuenta que este tumor afecta con frecuencia a personas mayores, o a enfermos en mal estado y/o con comorbilidad. A estos enfermos no se les puede administrar un tratamiento complejo y menos con las dosis usadas en los trabajos originales, ya que en general, en dichos trabajos se incluyeron enfermos muy seleccionados. Para este grupo de enfermos, que comienza a denominarseles lábiles, es necesario desarrollar pautas más sencillas (8).

FÁRMACOS ACTIVOS

En una revisión previa analizamos los 46 citostáticos que fueron estudiados hasta entonces para conocer su actividad en el cáncer de estómago avanzado (2). Al igual que en otras revisiones de la época, se hizo un gran esfuerzo para clasificar su actividad según el nivel de evidencia empírica en primera línea, segunda, etc. (2). Para este artículo, dado que es eminentemente práctico, interesa más bien enumerar los fármacos que han quedado como útiles considerando su perfil de actividad y tolerancia. En este sentido, los mejores fármacos disponibles en la actualidad son: 5-FU y otras fluoropirimidinas (capecitabina, UFT, S-1, etc.), leucovorin, cisplatino, taxotere, Taxol®, irinotecán y oxaliplatino (2,7,8,9) (Tabla III).

Hace 30 años sólo contábamos con los fármacos de primera generación que eran poco activos. En consecuencia los esfuerzos se hicieron exclusivamente para conocer la mejor pauta en primera línea ya que, una vez que progresaba la enfermedad, no había otra oportunidad terapéutica. Sin embargo, hoy en día,

TABLA III
FÁRMACOS DE MAYOR INTERÉS

Fluoropirimidinas
Leucovorin (modulador)
Cisplatino
Irinotecán
Taxotere
Oxaliplatino

dado el incremento de fármacos activos, comienza a ser importante la posibilidad de utilizar en segunda línea los otros fármacos activos no incluidos en la primera línea, y conocer mejor su secuencia terapéutica (8).

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En el campo de la investigación clínica conviene seguir con la metodología de los estudios de fase III, para ver qué combinación de las que van emergiendo

con los nuevos fármacos es la más activa, sin empeorar la calidad de vida. La mejor manera de profundizar en este apartado es realizar estudios donde se correlacionen los factores moleculares de predicción de respuesta y de toxicidad.

El gran desarrollo de la investigación básica en este último decenio ha culminado con el hallazgo de nuevas modalidades terapéuticas en este tumor. Señalamos a continuación los nuevos campos terapéuticos que se han ido desarrollando como: las nuevas dianas moleculares frente a receptores de membrana, los fármacos con actividad antiangiogénica, los inhibidores de las proteinasas (1,9,10), la terapia génica y los inmunomoduladores (1,9,10). Por otra parte, como es habitual en todos los tumores, sigue siendo de vital importancia el descubrimiento de nuevos citostáticos. En este sentido se han ido sintetizando fármacos con actividad antitumoral en el cáncer de estómago, entre ellos destacan: derivados del platino, de las camptotecinas, de las antraciclina, de la epotilona B y de los antimetabolitos. En el momento actual hay varios ensayos clínicos que valoran la importancia de estos fármacos en el tratamiento en primera línea de este tumor (1,6,7,9,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 574-87.
2. Jiménez Lacave A, Vieitez de Prado JM, Puertas Álvarez J. Tratamiento del carcinoma de estómago avanzado. En: Díaz Rubio E, ed. Libro del Año (Oncología: Tumores Digestivos). Madrid: SANED, 1998. p. 89-124.
3. Wils J. The Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 397-406.
4. Ajani J A. Standard chemotherapy for gastric carcinoma: is it a myth? *J Clin Oncol* 2000; 17: 4001-2.
5. Anak O, Van Cutsem E, Nordlinger. The EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Group: 40 years of research contributing to improved GI cancer management. *Eur J Cancer* 2002; 38: S65-S70.
6. Advances in gastrointestinal cancer: a report from the world GI congress. Hematology and Oncology, October 2004. Imedex, Inc Alpharetta, GA USA 2004.
7. Van Cutsem E. The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of taxanes. *The Oncologist* 2004; 9 (S2): 9-15.
8. Roth AD. Multimodality management of metastatic gastric and esophageal cancer. En: Perry MC, ed. Educational book. Alexandria. ASCO; 2004. p. 199-204.
9. Schöffski P. New drugs for treatment of gastric cancer *An Oncol* 2002; S4: 13-22.
10. Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E, Antognoli S, Cascinu S. Gastric cancer treatment: a systematic review. *Oncology Reports* 2004; 11: 911-6.

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

E. MARCUELLO GASPAR

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

El cáncer de páncreas exocrino es uno de los tumores malignos humanos más agresivo en los países desarrollados debido a su alta mortalidad, de tal manera que las tasas de incidencia se solapan con las de mortalidad. La supervivencia (SV) es la más baja de entre los tumores malignos, inferior al 5% a los 5 años, y en los tumores localizados y con posibilidades de cirugía de resección, lo que ocurre en menos del 15% de los casos, tienen sólo una probabilidad de SV inferior al 20%. *Esta gran agresividad se atribuye a un crecimiento rápido, y con gran capacidad de extensión locorregional y a distancia.*

Con gran frecuencia el carcinoma de páncreas se acompaña de *extensa reacción desmoplásica*, ocasionando grandes dificultades para la diferenciación histológica de las lesiones tumorales, y creando dificultades para la valoración de la respuesta con las técnicas de imagen. Otras características clínicas son la frecuente *invasión perineural* asociada, causante de dolor en más del 80% de los casos, debido a la afectación de los plexos nerviosos del retroperitoneo, y de difícil control, y la temprana aparición de la ictericia obstructiva por la compresión o infiltración del árbol biliar distal. En más del 80% de los casos el tumor es diagnosticado como un tumor localmente avanzado e irreseccable, o con metástasis a distancia, y los pacientes en estas situaciones tienen una gran alteración del estado general, con desnutrición acentuada y alteraciones digestivas importantes, como náuseas y vómitos, y alteración del ritmo intestinal, predominantemente con diarreas. Por lo tanto, con estas condiciones generales tan alteradas en la mayoría de los pacientes, difícilmente pueden esperarse respuestas antitumorales a las drogas citotóxicas, por lo cual el cáncer de páncreas sigue siendo considerado como un tumor con *quimiosensibilidad limitada*. Desde 1991 se conoce además que es el tumor maligno que con una mayor proporción (90%) exhibe el fenómeno de *resistencia múltiple a fármacos* (MDR), mediante la expresión de la glicoproteína P, y ello puede explicar en parte su baja quimiosensibilidad.

El *5-fluorouracilo* (5-FU) es el citostático más investigado y fue considerado el tratamiento estándar hasta la llegada de la gemcitabina (GEM). El índice de respuestas es inferior al 10%, cuando han sido analizadas con rigor.

La QT en el cáncer de páncreas localmente avanzado y/o metastásico tiene un efecto paliativo y puede prolongar la SV, pero este efecto beneficioso, si es que existe, es muy escaso. La mediana de SV (MSV) de los pacientes con tumores localmente avanzados e irreseccables y metastásicos es de 6 y 4 meses, respectivamente.

Los intentos de modulación del 5-FU con el ácido folínico, o su uso en infusión intravenosa, e incluso en infusión continua (PVI), no han demostrado superioridad sobre el uso del 5-FU en bolus, pero hoy en día se utilizan aquellas formas de administración del 5-FU, cuando se combina con otras drogas.

Otros citostáticos que demostraron actividad en menor grado fueron la mitomicina C (MMC), las antraciclinas, la estreptozotocina, las nitrosoureas, el CDDP y la ifosfamida.

Las combinaciones del 5-FU con los otros fármacos activos, indicados antes, no demostraron superioridad sobre la monoterapia.

En 1997, el ensayo fase III de Burris y cols. demostró un efecto paliativo substancial con GEM (23,8%), aunque una débil eficacia antitumoral en respuestas objetivas (5,4%), con mejores resultados que los obtenidos por el 5-FU en bolus, tanto en beneficio clínico, como en respuestas, 4,4 y 0%, respectivamente. Además GEM incrementó la MSV de 4,4 a 5,6 meses. La medida del beneficio clínico fue un análisis de la mejoría experimentada por los pacientes, en cuanto al dolor, el estado general y el peso, lo cual ha servido después para una valoración más real del efecto beneficioso de la droga.

Numerosos estudios fase II con la combinación de GEM y 5-FU, bien en infusión continua intravenosa PVI o modulado con ácido folínico (AF), han conseguido aumentar las remisiones objetivas a alrededor del 20%, el beneficio clínico cerca del 50%, y la MSV a unos 8 meses (Hidalgo M, 1999; Rodríguez-Lescure, 1999; Louvet C, 2001). Sin embargo, en un ensayo fase III reciente (Berlin J, 2002) en 327 pacientes con GEM esquema Burris y 5-FU semanal en bolus de 600 mg/m² versus GEM, las respuestas fueron muy bajas en ambas ramas de tratamiento, 6,9 y 5,6%, y no hubo diferencias en la MSV (6,7 versus 5,4 meses, p = 0,09). En otro estudio fase II randomizado, la infusión continua PVI no ha demostrado mejorar el porcentaje de respuestas

(13 contra 9%), ni la MSV (6 meses contra 6 meses), obtenidas con GEM [Di Constanzo (GOIRC), ASCO 2001]. Tampoco la asociación de la capecitabina con GEM ha mejorado los resultados sobre los obtenidos con GEM sola (Sheithauer W, ASCO 2002).

Tempero (J Clin Oncol, 2003) ha demostrado mejores resultados en la MSV (8 versus 5 meses, $p = 0,013$) y en beneficio clínico en los pacientes tratados con GEM 1.500 mg/m² en infusión i.v. con niveles de dosis fija a 10 mg/m²/minuto, que en aquellos tratados con dosis estándar de GEM de 2.200 mg/m² en 30 minutos. La mediana del tiempo a progresión (MTP) favoreció también al grupo tratado con GEM con niveles de dosis fija en infusión i.v. (3,4 versus 1,9 meses), aunque sin significación estadística, pero la toxicidad hematológica fue mayor. GEM administrada en niveles de dosis fija en infusión i.v. de 10 mg/m²/minuto, tiene un mejor perfil farmacocinético que la dosis estándar, con un incremento de la concentración intracelular de trifosfato de gemcitabina. Un grupo italiano ha repetido el estudio con GEM 1 g/m²/semana, dosis fija de 10 mg/min en 40 pacientes (ASCO, 2004) con resultados de coste/beneficio clínico comparable a las combinaciones de GEM con otras drogas: 15% de respuestas, 44% beneficio clínico, tiempo a progresión de 19 semanas y MSV de 40 semanas. Los autores indican que esta forma de administración de GEM debe ser evaluada en combinación con otros agentes. En este sentido, se ha explorado la combinación de GEM en infusión i.v. fija de 1.200 mg/m² en 120 minutos semanal y UFT oral 400 mg/m² x 21 días, en ciclos de 28 días (Feliu J, 2002) con resultados prometedores, obteniéndose 33% de respuestas en 43 pacientes. La MTP fue de 6 meses y la MSV fue de 11 meses y 64% de los pacientes obtuvieron beneficio clínico.

La combinación de MMC y 5-FU en infusión continua intravenosa de 300 mg/m² en un ensayo fase III de 208 pacientes (Maisey N, J Clin Oncol 2002) ha confirmado mejores respuestas, 17,6 contra 8,4%, que las del 5-FU, pero no hubo mejoría en la SV. Este estudio ha mostrado la tolerabilidad y eficacia de la infusión PVI del 5-FU y la confirmación del beneficio en el uso de las fluoropirimidinas en el cáncer de páncreas.

Muy recientemente, una nueva fluoropirimidina oral, sintetizada en el Japón (Hayashi K, Oncology Reports 2002, y Ann Oncol 2002) ha exhibido una gran actividad antitumoral en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de páncreas: el S-1 es un nuevo citostático que consiste en Tegafur y 2 moduladores, 5-cloro-4 dihidroxi-pirimidina, que inhibe la DPD, incrementando la concentración de 5-FU en la sangre, y oxonato de potasio (Oxo) que inhibe la orotato fosforibosyl-transferasa, que convierte el 5-FU a fluorouridín-5'-monofosfato. En el estudio fase II randomizado S-1 consiguió 24% de RO en 25 pacientes evaluables, y 48% de RO en 29 pacientes tratados con S-1+CDDP. Los autores han subrayado que si estos resultados son confirmados con mayor número de casos, la combinación de S-1 y CDDP podría llegar a ser el tratamiento estándar en el cáncer avanzado de páncreas.

La combinación de GEM+CDDP ha demostrado gran actividad antitumoral en estudios fase II con 28% de RO (Copur MS, 2001), y los resultados han sido superiores a la GEM sola no sólo en relación con las respuestas, 26,4 versus 9,2% ($p = 0,02$), sino también en relación con la MTP (20 versus 8 semanas, $p = 0,048$), aunque las MSV no mostraron diferencias significativas (30 versus 20 semanas, $p = 0,43$) en un ensayo fase II randomizado en 107 pacientes tratados [Colucci G (GOIM), 2002].

GEM y docetaxel combinan muy bien, y ha sido ensayada en 37 pacientes obteniéndose 24% de RO y 27% de SV en el primer año (Schneider BP, 2002). En otro estudio fase II (Schmidt C, 2003), con un régimen de administración semanal, se han obtenido en 57 pacientes tratados, 20% de RO, con buena tolerancia, una MSV de 8 meses, y una MTP de 4,5 meses, como resultados definitivos. Estos 2 estudios señalan la necesidad de que sea comparada en un ensayo fase III la combinación de GEM y docetaxel versus GEM sola.

Estos 2 dobles (*GEM+docetaxel* y *CDDP+docetaxel*) han sido comparados en un ensayo fase II randomizado de la OERTC (Lutz MP, 2002) en 61 pacientes evaluables y no han sido observadas diferencias ni en las respuestas, 16% en cada una de las 2 ramas de tratamiento, ni en la MSV, 7,6 y 7,1 meses. Los autores han subrayado que la combinación de docetaxel y GEM tiene un buen perfil de toxicidad manejable y una actividad antitumoral prometedora y se han embarcado en un ensayo fase III para confirmar los resultados.

Oxaliplatino (OXHP) y GEM (*GEMOX*) exhiben también actividad antitumoral importante y tienen un buen perfil de toxicidad en estudios fase II (Louvret C, 2001) con 31% de RO en 64 pacientes tratados, un beneficio clínico del 40%, una MTP de 5,3 meses y una MSV de 9,2 meses. En este estudio fue administrada una dosis de GEM de 1 g/m² en infusión i.v. fija de 10 mg/m²/minuto el día 1° y 8°, y OXHP 100 mg/m² en el día 2°, cada 15 días. En un estudio fase I (Alberts SR, 2002), una dosis de OXHP de 100 mg/m² en el día 1° y una dosis de GEM de 1 g/m² en infusión i.v. de 30 minutos ha sido recomendada, pero en el estudio fase II, realizado en 46 pacientes evaluables (Alberts SR, 2003), las tasas de RO de 11% y la MSV de 6,2 meses fueron más bajas de lo esperado y no difieren mucho de lo que se obtiene con GEM sólo. Estos peores resultados se han atribuido a una dosis intensidad de OXHP más baja que en el estudio francés y la probable mayor actividad antitumoral cuando se usa la GEM en infusión i.v. a dosis fija de 10 mg/m²/minuto.

GEM seguido de irinotecán (I) con una dosis de 1 g/m² en 30 minutos y de 100 mg/m², respectivamente, en los días 1° y 8°, cada 3 semanas, ha sido recientemente ensayada (CMS Rocha Lima, 2002) en un estudio fase II en 45 pacientes, obteniéndose 20% de RO, una MTP de 2,8 meses, y una MSV de 5,7 meses, con buena tolerancia, demostrando una actividad prometedora. En el estudio griego (Stathopoulos GP, 2003) se ha combinado GEM 1 g/m² en 60 minutos días 1° y 8° con I 300 mg/m² en el día 8°, cada 3 semanas y se han obtenido 24,7 % de RO en 59 pacientes evaluados. La MTP y la

MSV fueron 7 y 7 meses, respectivamente, con una toxicidad aceptable. Esta combinación de drogas se ha considerado muy activa en el cáncer de páncreas.

Todas estas asociaciones, indicadas antes, y otras como GEM+ raltitrexed, o GEM+MMC han demostrado mejores resultados en respuestas y en SV que los obtenidos con GEM sola, pero con escaso número de casos analizados, no pudiendo ser recomendadas por ahora y de una manera general para su uso clínico.

El año 2003 ha representado un cambio substancial en el análisis de la eficacia de la QT en el cáncer avanzado de páncreas, con la publicación de 3 ensayos fase III que comparan dobles con GEM sólo:

—El grupo alemán (Heinemann, 2003) ha demostrado que la combinación de GEM 1 g/m² más CDDP 50 mg/m² días 1° y 15°, cada 28 días, es superior a GEM sola, 1 g/m² días 1°, 8° y 15°, cada 21 días, tanto en MTP como en MSV, 5,4 vs. 2,8 meses (p < 0,01) y 8,3 vs. 6 meses (p = 0,046 test de Wilcoxon, p = 0,12 test de log-rank), respectivamente.

—El grupo francés-italiano GERCOR/GISCAD (C. Louvet, 2003) ha demostrado que la combinación GEMOX con el esquema indicado anteriormente con GEM en infusión i.v. con niveles de dosis fija de 10 mg/m²/minuto, es superior en respuestas al tratamiento estándar con GEM con el esquema Burris en 313 pacientes incluidos (25,8 vs. 16,1%, p = 0,03). El beneficio clínico (39,2 vs. 28,3%, p = 0,05) y la MTP (25 vs. 16 semanas, p = 0,05) también favoreció a los pacientes tratados con la combinación. De este ensayo se esperan aún con ilusión los resultados en cuanto a la SV.

En el estudio fase III con el esquema de I+GEM antes indicado (Rocha Lima, 2003) *versus* GEM con el esquema Burris en 342 pacientes, se ha confirmado superior porcentaje de respuestas a favor de la combinación terapéutica con 16,1 vs. 4,4% de RO (p < 0,01), pero no hubo diferencias significativas en cuanto a la MTP ni a la MSV, 3,4 vs. 3 meses, y 6,3 vs. 6,6 meses, respectivamente.

Un ensayo randomizado ha sido presentado en ASCO 2004, que compara capecitabina más oxaliplatino (CapOx) o gemcitabina (CapGem), y gemcitabina más oxaliplatino (GemOx) en un estudio en marcha en 135 pacientes, con buena tolerancia de los 3 regímenes terapéuticos, siendo interesante esperar los resultados de eficacia, para valorar qué aporta la capecitabina en el cáncer de páncreas avanzado.

Se han observado muy altas respuestas con la combinación de 4 drogas (PEF-G): GEM, 5-FU infusión continua PVI, CDDP y epirubicina, con 58% de RP, MSV de 9 meses y beneficio clínico de 78% en 43 pacientes (Reni M, ASCO 2000). El grupo italiano ha publicado en el año 2004 los resultados finales del ensayo fase III en 104 pacientes randomizados a PEF-G *versus* GEM estándar, demostrándose una diferencia significativa de la eficacia a favor de la combinación en respuestas (40 vs. 8,5%), tiempo a progresión y supervivencia a 1 año (38 vs. 22%).

La combinación de 5-FU bolus e infusión i.v., leucovorin, GEM y OXHP (*FOLFUGEMOX*) con 29% de RO (11% RC y 18% RP) y MSV de 8 meses en 28

pacientes tratados (Garnier C, ASCO 2001) presenta también resultados prometedores, pero se precisa su validación en ensayos fase III.

La asociación de la capecitabina al CDDP y la GEM ha sido explorada en un ensayo fase II en 2004, obteniéndose 30% de respuestas, MTP de 5,1 meses y MSV de 7,5 meses, con un buen perfil de toxicidad.

Otros tripletes han demostrado incremento de actividad antitumoral en relación con la monoterapia en estudios fase II:

Folfirinox, la combinación de 5-FU en bolus y en infusión i.v. con I y OXHP ha obtenido 22% de RO en 46 pacientes (T Conroy, ASCO 2003), con MTP de 5,9 meses y MSV de 9,5 meses.

La combinación de GEM, CDDP y 5-FU (GCF) (Crabb SS, ASCO 2003) en infusión i.v. de 200 mg/m² x 14 días, cada 21 días, ha obtenido 40% de RO en 15 pacientes y la SV a 1 año ha sido de 35%.

GEM a dosis fija, CDDP y UFT exhiben altas respuestas, pero a costa de una considerable toxicidad, con neutropenia grados III-IV de 57% y trombopenia de 33%. De 46 pacientes tratados hubo 30% de respuestas, 51% de beneficio clínico y una MSV de 9 meses (E. Espinosa, ASCO 2004).

GTX (Fine RL, ASCO 2003), una combinación de GEM, Taxotere y capecitabina, ha obtenido 44% de respuestas en 32 pacientes.

En la actualidad están en marcha varios estudios fase III de dobles *versus* gemcitabina con el esquema Burris, cuyas conclusiones serán definitivas en el análisis de la eficacia de la poliquimioterapia en el cáncer de páncreas:

El grupo GALB ha incluido 251 pacientes randomizados a GEM+CDP *versus* GEM dosis fija y GEM+CPT-11 *versus* GEM+docetaxel, con aceptable toxicidad en cada una de las ramas terapéuticas, estando pendientes los resultados en cuanto a la eficacia (ASCO 2004) y la OERTC randomiza GEM+docetaxel *versus* GEM. La FFCD está planeando un estudio para comparar 4 esquemas: GEM y CDDP, GEM y OXHP, 5-FU, LV y CDDP, y 5-FU, LV y OXHP.

Los resultados de estos estudios definirán con precisión si algunos de estos dobles son claramente superiores a la monoterapia con gemcitabina.

Mientras tanto el tratamiento estándar de QT en el cáncer avanzado de páncreas sigue siendo la gemcitabina. Sin embargo, los pacientes con buen estado general y en aquellos en que puede ser prioritario conseguir disminución de la masa o de la infiltración tumoral, como es el caso de los tumores localmente avanzados e irsecables, y con la intención de conseguir la resecabilidad, como QT neoadyuvante, pueden probarse los dobles o tripletes que por ahora han demostrado un claro incremento de respuestas en los ensayos fase III: CDDP+GEM, GEMOX, CPT-11+GEM o PEF-G.

Deben ser estimulados estudios comparativos fase III intergrupos para validar definitivamente la eficacia de las combinaciones de 2 ó 3 drogas, valorando fundamentalmente el beneficio clínico y la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad E. Cáncer de páncreas. In: Cortés-Funes, Díaz Rubio E, García Conde J, et al, eds. Madrid: Oncología Médica. Nova Sidonia Oncología- Grupo Aula Médica, SA, 1999. p. 543-53.
2. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabina y oxaliplatino para pacientes con cáncer de páncreas avanzado ó metastásico: Estudio en fase I del NCCTG. *Ann Oncol* 2002; 13: 553-7.
3. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: A NCCTG phase II study. *Ann Oncol* 2003; 14: 580-5.
4. Berlin J, Catalano P, Thomas JM, et al. Phase III study of Gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
5. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
6. Chang HM, Kim TW, Ahn JH, et al. Phase II study of Gemcitabine, capecitabine and CDDP in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO* 2004; 23: 367 (abstract 4219).
7. Colucci G, Giuilani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with Cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 902-10.
8. Copur MS, Sedakis P, Bolton M, et al. Weekly Cisplatinum and gemcitabine in patient with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *ASCO* 2001; 20: 156A (abstract. 619).
9. Di Constanzo F, Sdrobolin A, Carlini P, et al. Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a GOIRC randomized phase II trial. *ASCO* 2001; 20: 154 a (abstract. 612).
10. Espinosa E, García Sáenz J, Rodríguez Jaráz A, et al. Phase II study of a fixed dose-rate infusion of Gemcitabine associated to CDDP and UFT in advanced carcinoma of the pancreas. *ASCO* 2004, 23: 337 (abstract 4099).
11. Evans DB, Abruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. In: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven, 1997. p. 1054-87.
12. Feliu J, Mel R, Borrega P, et al. Phase II study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2002; 13: 156-62.
13. Garnier C, Rebeschung C, Chirpar E, et al. Phase II study of a combination with leucovorin, 5-FU bolus and infusion, Gemcitabine and Oxaliplatin (FOLFUGEMOX regimen) in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *ASCO* 2001; 20: 156a (abstract 620).
14. Glimelius B, Hoffman K, Sjoeden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of live in advanced pancreatic biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
15. Gelibter A, Di Cosimo S, Ruggeri EM. Fixed-dose rate gemcitabine infusion in advanced pancreatic and biliary tree carcinoma. A phase II study *ASCO* 2004, 23: 357 (abstract 4182).
16. Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K. High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Oncology Reports* 2002; 9: 1355-61.
17. Hayashi K, Imaizumi T, Ucgida K, et al. High response rate in patient with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5): 195 (Abstract 721P).
18. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, et al. Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced metastatic pancreatic cancer. Final results of a phase II study. *ASCO* 1999; 18: 271a (abstract).
19. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *ASCO* 2003, 22: 250 (abstract 1003).
20. Hidalgo M, Castellano, D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of Gemcitabine and Fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 585-92.
21. Kulke MH, Niedzwiecki M, Tempero A, et al. A randomized phase II study of Gemcitabine/CDDP, Gemcitabine fixed-dose rate infusion, Gemcitabine/Docetaxel or Gemcitabine/Irinotecan in patients with metastatic pancreatic carcinoma (GALB 89504).
22. Louvet C, André T, Hammel P, et al. Ensayo fase II de leucovorin, 5-FU y gemcitabina quincenales para el adenocarcinoma pancreático avanzado (FOLFUGEM). *Ann Oncol* (Edición española) 2001; 10: 7: 928-32.
23. Louvet C, André T, Lledó G, et al. Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) combination in advanced pancreatic carcinoma: a GERCOR multicentric phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512- 8.
24. Louvet CH, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine versus GEMOX in non resectable pancreatic adenocarcinoma: a GERCOR/GISCAD intergroup phase III. *ECCO* 12. *Eur J Cancer* 2003; 1 (Supl. 5): S18 (abstract 47).
25. Lutz MP, Ducreux M, Wagener T, et al. Docetaxel/Gemcitabine or Docetaxel/Cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: a randomized phase II study of the OERTC-GI Group. *ASCO* 2002; 21: 125a (abstract 498).
26. Maisey N, Cha I, Cunningham D, et al. Multicenter randomised phase III trial comparing protracted versus infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus Mytomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
27. Reni M, Passoni P, Villa E, et al. Definitive results of a phase II trial of PEF-G in stage IV pancreatic carcinoma. *ASCO* 2000; 19: 262a (abstract).
28. Reni M, Cordio A, Passardi A, et al. Final results of a phase III trial of gemcitabine versus PEF-G regimen in stage IV or metastatic pancreatic carcinoma. *ASCO* 2004, 23: 315 (abstract 4010).
29. Rocha Lima CMS, Savarese D, Bruchner H, et al. Irinotecan plus Gemcitabine induces both radiographic and CA 19.9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1182-91.
30. Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M, et al. A randomized phase III study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. *ASCO* 2003; 22: 251 (abstract 1005).
31. Schmidt C, Fahike J, Kettner E, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. A multicenter Phase II study. *ASCO* 2003; 22: 358 (abstract 1439).
32. Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in combination for advanced pancreatic cancer. A Hoosier oncology group study. *ASCO* 2002; 21: 137a (abstract 546).
33. Sheithauer W, Shüll B, Ulrich-Pur H, et al. Gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *ASCO* 2002, 21. 126a (abstract. 500).
34. Stathopoulos GP, Rigatos SK, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan (CPT 11) and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek cooperative group for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 388-94.
35. Tempero M, Plunkett W, Ruiz von Hapere 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: 3402-8.

La terapéutica anti-EGFR y el caso del cáncer de colon metastásico

J. TABERNEIRO, E. CASADO, T. MACARULLA, J. RAMOS, E. MARTINELLI, J. M. ROCA, E. VILAR

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

INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar actual del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) –combinaciones de 5-fluorouracilo, leucovorin e irinotecan u oxaliplatino– consigue una tasa global de respuestas de alrededor del 50%, una mediana de tiempo hasta la progresión de 8-9 meses y una mediana de supervivencia de 20 meses. Ello se traduce en una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 3% en los pacientes con CCRm.

Aunque todavía podría ser posible conseguir pequeñas mejorías graduales en los regímenes terapéuticos, está claro que, para comenzar a abordar las evidentes necesidades insatisfechas de nuestros pacientes, se precisará un cambio sustancial en la actual estrategia de tratamiento del CCR.

INHIBICIÓN DEL EGFR

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) se identificó en 1962, descubriéndose a los pocos años que diversos tumores expresaban receptores de EGF, incluido el CCRm. El EGFR pertenece a la familia erbB/HER de proteínas transmembrana y posee un dominio extracelular para la unión de ligandos, un segmento helicoidal transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-cinasa. Después de ser estimulado por sus ligandos naturales (p. ej., el TGF- α o el EGF), el EGFR utiliza su actividad de tirosina-cinasa para iniciar una cascada de transducción de señales que acaba promoviendo la división y migración celulares, la angiogénesis, y una inhibición de la apoptosis natural (Fig. 1). Los carcinomas invasivos suelen depender de la señalización del EGFR para la supervi-

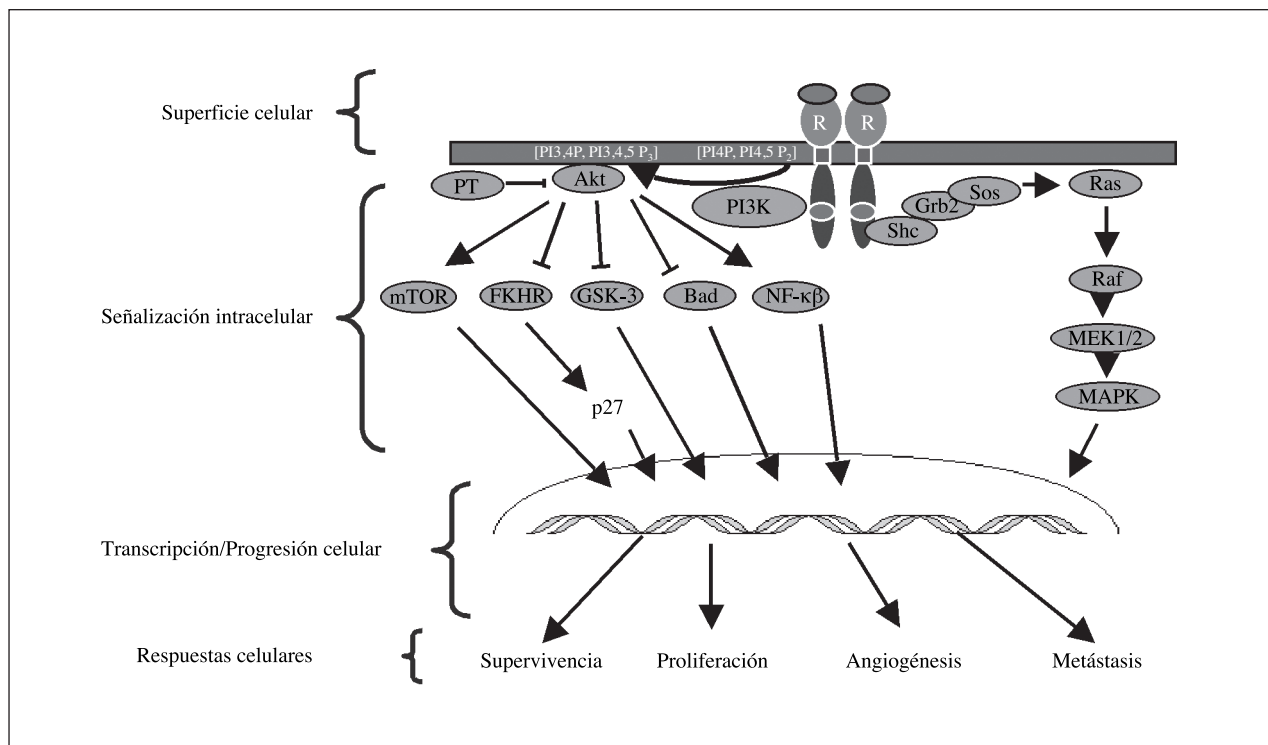


Fig. 1. Señalización celular mediada por el Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

vencia de sus células tumorales, hecho que se demuestra en muchos tipos de tumores con la correlación existente entre la expresión de EGFR y el pronóstico de la enfermedad (1). Por consiguiente, el EGFR se ha establecido como una diana importante en el tratamiento del cáncer. Tras esta clara justificación para el desarrollo de agentes capaces de bloquear la actividad EGFR, se desarrolló inicialmente un anticuerpo murino (M-225) que posteriormente fue transformado en un anticuerpo quimérico, el C-225 o cetuximab (Erbix[®]) (1-4) (Tabla I). Se ha observado que el cetuximab, aunque posee actividad antitumoral como agente único, presenta sinergia cuando se administra en combinación con agentes citostáticos comúnmente utilizados para el tratamiento del CCRm como el irinotecan (5). La combinación cetuximab/irinotecan es también capaz de revertir la resistencia previa al agente citotóxico. Este efecto observado en modelos preclínicos motivó que el desarrollo inicial de cetuximab fuera mayoritariamente en pacientes con CRM refractarios a tratamientos basados en irinotecan. Los primeros estudios fase I determinaron la dosis recomendada de cetuximab para ser utilizado en monoterapia o en combinación con cisplatino (6).

ESTUDIOS INICIALES CON CETUXIMAB EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Un primer estudio no aleatorizado con 121 pacientes que habían progresado durante el tratamiento con un régimen de quimioterapia basado en el irinotecan observó el perfil de eficacia y seguridad del cetuximab en combinación con irinotecan. Las tasa global de respuestas que se observó fue del 19,2% (IC 95%, 13-27); la mediana de supervivencia fue de 7,7 meses (2) (Tabla II). Un segundo estudio no aleatorizado con 57 pacientes refractarios al irinotecan investigó el cetuximab en monoterapia. Se observaron respuestas parciales en el 9% de los pacientes (IC 95%, 3-19), con una mediana de supervivencia de 6,4 meses (7) (Tabla II). En ambos estudios, el cetuximab se toleró bien, con un mínimo solapamiento de la toxicidad con la del irinotecan, siendo el principal efecto secundario una erupción cutánea acneiforme, tratable y sin capacidad para limitar el tratamiento.

Estos estudios condujeron al inicio del estudio europeo 'BOND', un ensayo fase II randomizado en 329

pacientes con CCRm y expresión de EGFR en el tumor que habían progresado durante su anterior régimen terapéutico basado en irinotecan. Se aleatorizó a los pacientes para recibir cetuximab en monoterapia o una combinación de cetuximab/irinotecan; con la opción que los pacientes que recibieran el tratamiento en monoterapia pudieran recibir el tratamiento en combinación en el caso de documentarse progresión (Tabla III). Los pacientes tratados con la combinación mostraron una tasa global de respuestas del 23% (IC 95%, 18-29), una tasa de control de la enfermedad del 56% (IC 95%, 49-62) y una mediana de tiempo a la progresión de 4,1 meses, todos ellos significativamente mayores que los observados en los pacientes tratados en monoterapia: una tasa de respuestas del 11% (IC 95%, 6-18%), una tasa de control de la enfermedad del 32% (IC 95%, 24-42%) y un mediana de tiempo a la progresión de 1,5 meses. También hubo un aumento no significativo de la mediana de supervivencia global: 8,6 frente a 6,9 meses. Además, se observó correlación entre la intensidad de la toxicidad cutánea y la eficacia del tratamiento (3).

DESARROLLO ACTUAL DE CETUXIMAB EN EL CÁNCER COLORRECTAL

El crucial estudio europeo 'BOND', en el que se basó la aprobación regulatoria del cetuximab, tiene ahora su continuación en el estudio 'MABEL'. Con alrededor de 1.000 pacientes, este estudio continuará investigando el efecto de la adición de cetuximab a un tratamiento tras el fallo a un tratamiento previo basado en irinotecan.

Tres estudios en fase I/II han investigado el uso de cetuximab en combinación con esquemas de primera línea con irinotecan/5-FU/FA en CRM (8-10) (Tabla IV). En los tres estudios, cetuximab combinado con irinotecan/5-FU/FA demostró una eficacia prometedora y un aceptable perfil de seguridad. Estos estudios han llevado al inicio de un estudio en fase III ('CRYSTAL') para cuantificar los efectos beneficiosos del cetuximab más la combinación FOLFIRI frente a la combinación FOLFIRI en el tratamiento de primera línea para el CCRm. Otro estudio en fase III (CALGB 80203) está comparando la eficacia de las combinaciones cetuximab/FOLFIRI y cetuximab/FOLFOX-4 frente a las quimioterapias solas.

TABLA I

ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA EL EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR)

<i>Anticuerpo</i>	<i>Industria farmacéutica</i>	<i>Tipo</i>	<i>Origen</i>	<i>Fase</i>
Cetuximab (C225)	Merck KGaA/ BMS/Imclone	IgG1	AcMo quimérico	III
ABX-EGF	Amgen/Abgenix	IgG2	AcMo humano	II/III
EMD72000	Merck KGaA	IgG1	AcMo humanizado	II
h-R3	York Medical Bioscience Inc.	IgG1	AcMo humanizado	I/II

AcMo: anticuerpo monoclonal.

TABLA II

ACTIVIDAD DE CETUXIMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO REFRACTARIOS A QUIMIOTERAPIA BASADA EN IRINOTECAN (2,7)

	<i>Irinotecan + Cetuximab 2001</i>	<i>Cetuximab 2002</i>
n	121	57
RP	19,2%	10,5%
[IC 95%]	[13-27]	[4-22]
EE	26,7%	35,1%
CE	45,9%	45,6%
DR (m)	6,0	5,5
SG (m)	7,8	7,7

n: número de pacientes; RP: respuesta parcial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EE: enfermedad estable; CE: control de enfermedad (respuestas y estabilizaciones); DR: mediana de la duración de respuesta; SG: mediana de la supervivencia global; m: meses.

Además, un estudio en fase III ('EPIC') está investigando la eficacia de la combinación cetuximab/irinotecan en segunda línea frente a irinotecan en monote-

rapia, después de fracasar un régimen basado en el oxaliplatino.

La mayoría de los datos clínicos generados con los estudios de cetuximab se refieren a su empleo combinado con el agente citotóxico irinotecan. Es de destacar que recientemente se ha generalizado el uso de quimioterapia basada en oxaliplatino en el tratamiento de primera o de segunda línea del CCRm. El 'EXPLORE' es un estudio en fase III que compara la combinación de cetuximab/FOLFOX (oxaliplatino/5-FU/FA) con respecto a FOLFOX solo en el ámbito de segunda línea. Mientras tanto, dos estudios en fase II (el 'ACROBAT' y el EMR 62202-021) están investigando los perfiles de seguridad y eficacia de los regímenes basados en el cetuximab más oxaliplatino como tratamiento de primera línea de CCRm. Los resultados preliminares del estudio 'ACROBAT' con la combinación de la pauta FOLFOX4 basada en el oxaliplatino y el cetuximab han mostrado una de las mayores eficacias observadas en el ámbito de la primera línea (11). En este estudio, la tasa de respuestas fue del 81%, siendo un 74% confirmadas, y la tasa de control de la enfermedad fue del 98%.

El uso potencial de cetuximab como tratamiento adyuvante del cáncer de colon resecado también se investigará activamente. El primer estudio que se está planificando investigará la eficacia de la combinación cetuxi-

TABLA III

ESTUDIO BOND. EFICACIA (3)

	<i>Cetuximab/Irinotecan n = 218 (95% IC)</i>	<i>Cetuximab n = 111 (95% IC)</i>	<i>p</i>
RP	22,9% (17,5-29,1)	10,8% (5,7-18,1)	0,0074
CE	55,5% (48,6-62,2)	32,4% (23,9-42)	0,0001
TP (m)	4,1	1,5	< 0,0001
SG (m)	8,6 (7,9-9,6)	6,9 (5,6-9,1)	0,48

n: número de pacientes; RP: respuesta parcial; CE: control de la enfermedad (respuestas más estabilizaciones); TP: mediana de tiempo a la progresión; m: meses; SG: mediana de supervivencia global; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

TABLA IV

ACTIVIDAD DE CETUXIMAB COMBINADO CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE IRINOTECAN/5-FLUOROURACILO/LEUCOVORIN EN LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (8-10)

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Esquema</i>	<i>RG (%)</i>	<i>CE (%)</i>
Rosenberg, 2002	29	Cetuximab + Irinotecan/5-FU/LV (IFL)	48,3	89,7
Lutz, 2002	21 (19)	Cetuximab + Irinotecan/5-FU/LV (AIO)	73,7	94,7
Van Laethem, 2003	23 (21)	Cetuximab + Irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI)	52,4	95,2

n: número de pacientes; RG: respuestas globales; CE: control de enfermedad (respuestas más estabilizaciones).

mab/FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 solo. Finalmente, se están diseñando actualmente estudios exploratorios para investigar los resultados de nuevas combinaciones basadas en el cetuximab con agentes tales como capecitabina, el gefitinib y el bevacizumab, entre otros.

En resumen, existe un amplio programa de desarrollo de cetuximab, especialmente combinado con quimioterapia basada en oxaliplatino y quimioterapia basada en irinotecan. Estos estudios en marcha generarán datos más convincentes a favor de su utilización en todos los niveles terapéuticos del CCR.

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA EL EGFR

Otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR están siendo evaluados a nivel clínico, aunque en fases más precoces de desarrollo: EMD72000 o matuzumab y ABX-EGF o panitumumab. Panitumumab ha

demostrado una actividad similar en monoterapia con una tasa de respuestas del 10%.

INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA DE EGFR

Varios inhibidores de tirosina-cinasa de EGFR están siendo desarrollados a nivel clínico en pacientes con cáncer colorrectal: ZD1839 o gefitinib (Iressa®) y OSI-774 o erlotinib (Tarceva®), ambos inhibidores reversibles y específicos de EGFR, y EKB-569, un inhibidor específico de EGFR e irreversible. A pesar de que los estudios en monoterapia con estos compuestos en pacientes afectados de CCRm refractario no han demostrado actividad significativa, algunos estudios limitados de combinación con esquemas de quimioterapia han demostrado una actividad importante en pacientes no tratados y tratados previamente con quimioterapia. Únicamente estudios en fase III pueden demostrar el beneficio que estas combinaciones puedan aportar a la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1S-13S.
- Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: Abstract 7, updated information presented at meeting.
- 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.
- Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: An anti-cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 747-53.
- Prewett M, Hooper AT, Bassi R, et al. Enhanced Antitumor Activity of Anti-epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody IMC-C225 in Combination with Irinotecan (CPT-11) against Human Colorectal Tumor Xenografts. *Cancer Res* 2002; 8: 994-1003.
- 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.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
- Lutz MP, Schöffski P, Folprecht G, et al. A phase I/II study of cetuximab (C225) plus irinotecan (CPT-11) and 24h infusional 5FU/folinic acid (FA) in the treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Ann Oncol* 2002;13 Supl 5: 73.
- Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:Abstract 536, updated data presented at meeting.
- Van Laethem J-L, Raoul J-L, Mitry E, et al. Cetuximab (C225) in combination with bi-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy results. *Proc Am Assoc Clin Res* 2003; 22: Abstract 1058.
- Tabernero J, Van Cutsem E, Sastre J et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 248s (A3512).

New challenges in lung cancer: towards individualizing treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors with a predictive test

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

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

Epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations in the tyrosine kinase domain confer a strong sensitivity to gefitinib, a selective tyrosine kinase (TK) inhibitor of EGFR. In a first study, we examined EGFR mutations at exons 18, 19 and 21 in tumor tissue from 68 gefitinib-treated, chemorefractory, advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients from the US, Europe and Asia and in a highly gefitinib-sensitive NSCLC cell line, and correlated their presence with response and survival. In addition, in a sub-group of 28 patients for whom remaining tumor tissue was available, we examined the relationship between EGFR mutations, CA repeats in intron 1 of EGFR, EGFR and caveolin-1 mRNA levels, and EGFR gene alterations. Seventeen patients had EGFR mutations, all of which were in lung adenocarcinomas. Radiographic response was observed in 16/17 (94.1%) patients harboring EGFR mutations, in contrast with 6/51 (12.6%) with wild-type EGFR ($p < 0.0001$). Probability of response increased significantly in non-smokers, patients receiving a greater number of prior chemotherapy regimens, Asians and younger patients. Median survival was 18.7 months for patients with EGFR mutations and 13.5 months for those with wild-type EGFR ($p = 0.009$). EGFR mutations tended to be associated with long CA repeats and gene alterations but not with EGFR and caveolin-1 mRNA overexpression ($p = ns$).

In previous studies, including our first study, North American and Japanese NSCLC patients with EGFR activation via TK mutations responded dramatically to gefitinib treatment. To date, however, the frequency and effect of EGFR TK mutations have not been examined in European patients. In our second study, 83 Spanish advanced NSCLC patients who had progressed after chemotherapy were treated with compassionate use of gefitinib. Patients were selected for EGFR assessment on the basis of available tumor tissue. Tumor genomic DNA was retrieved from paraffin-embedded tissue obtained by laser capture microdissection. EGFR mutations in exons 19 and 21 were examined by direct sequencing. EGFR mutations were found in 10 of 83 (12%) of patients. All mutations were found in adenocarcinomas, more frequently in females ($p = 0.007$) and non-smokers ($p = 0.01$). Response was observed in 60% of patients with mutations and 8.8% of patients with

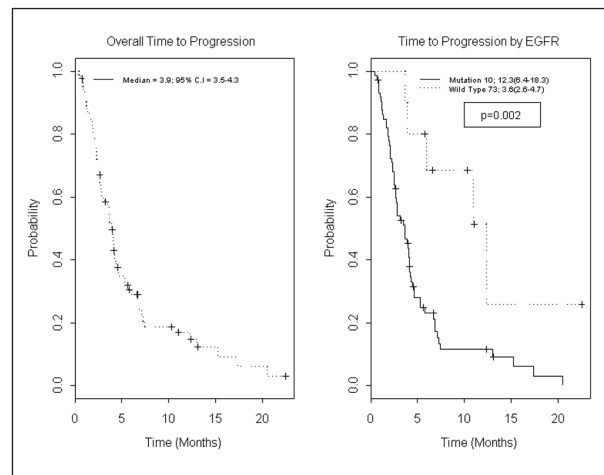


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for time to progression. The first figure shows time to progression for all 83 patients. The second figure shows time to progression according to EGFR mutational status.

wild-type EGFR ($p = 0.001$). Time to progression for patients with mutations was 12.3 months, compared to 3.6 months for patients with wild-type EGFR ($p = 0.002$) (Fig. 1). Median survival was 13 months for patients with mutations and 4.9 months for those with wild-type EGFR ($p = 0.02$).

Our results confirm and expand on findings of previous studies that EGFR TK mutations are present in a small sub-group of NSCLC tumors and can predict clinical outcome in gefitinib-treated chemoresistant stage IV NSCLC patients. We observed EGFR TK mutations in 12% of the Spanish NSCLC patients, which is in line with the frequency reported in North American NSCLC patients. As in previous studies, mutations were observed more frequently in adenocarcinomas, women and non-smokers. The EGFR TK mutations found in our studies, mainly the in-frame deletions delE746-A750 and delL747-P753insS and the missense mutation L858R, are identical to those previously described. Interestingly, in human lung adenocarcinoma cell lines, these same mutations were associated with selective activation of Akt and of signal transducer and activator of transcription 5 (STAT 5). It is well recognized that

Akt is constitutively active in NSCLC cells and linked to chemoresistance. Lung cancer cell lines harboring EGFR TK mutations exhibited increased sensitivity to disruption of Akt and markedly increased resistance to several chemotherapeutic agents such as cisplatin. Moreover, these cell lines were 100-fold more sensitive to gefitinib than those with wild-type EGFR.

The 60% objective response rate observed in our second study among NSCLC tumors harboring EGFR mutations is somewhat lower than that previously described. This disparity may be due to the retrospective nature of our study, where patients were included based on the availability of tumor tissue. In addition, the limitations imposed by the use of computed tomography to measure tumor size, especially in non-spherical lesions for which one-dimensional measurements are subject to inaccuracy, may have led to discrepancies. Nonetheless, a highly significant difference in response rate ($p = 0.001$) and survival ($p = 0.02$) was observed between patients whose tumors contained EGFR TK mutations and those harboring wild-type EGFR.

There is a need for markers that can predict the efficacy of chemotherapy, and genetic changes in metastases in different organs may be a contributing factor in second-line chemotherapy failure. Objective responses after second-line treatment with docetaxel do not necessarily translate into longer time to progression; median time to progression with either docetaxel or pemetrexed was only 2.9 months in previously-treated NSCLC patients. Even in first-line chemotherapy, median time

to progression is rather short—4.2 months in a randomized phase III trial comparing four different platinum-based doublets. In our study, the first to examine the relation between EGFR TK mutational status and time to progression in gefitinib-treated stage IV NSCLC chemotherapy failures, patients with EGFR mutations had a remarkable 12.3-month time to progression.

The presence of EGFR TK mutations clearly identifies a subset of NSCLC patients with oncogene addiction who will respond dramatically to EGFR TK inhibitors such as gefitinib or erlotinib. The frequency of EGFR TK mutations in our Spanish NSCLC cohort is clinically meaningful, particularly in adenocarcinomas, and represents a new paragon in lung cancer management. EGFR TK mutational analysis constitutes a novel predictive test for selecting NSCLC patients for upfront treatment with EGFR TK inhibitors in preference to chemotherapy. Based on accumulated evidence and the results of our study, the Spanish Lung Cancer Group is initiating new studies with gefitinib or erlotinib in stage IV NSCLC patients carrying EGFR TK mutations.

The compelling evidence for the benefit of EGFR TK inhibitors in patients with EGFR mutations prompts us to recommend testing EGFR mutations in all newly diagnosed lung adenocarcinomas. To fulfill this need, the Spanish Lung Cancer Group is committed to promoting this test and to facilitating EGFR assessment. We are developing a new technique for rapid analysis which can be used throughout Spain.

REFERENCES

1. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163-7.
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. Páez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
4. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004; 101: 13306-11.

Nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de cabeza y cuello

J. M. TRIGO PÉREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Málaga

Los recientes avances en biología molecular y el descubrimiento de nuevos fármacos han incrementado las opciones terapéuticas de los pacientes con cáncer. Múltiples dianas que juegan un papel crítico en la génesis, crecimiento y supervivencia de tumores, han sido identificadas en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (SCCHN). Entre las terapias en fase más avanzada de desarrollo clínico se incluyen los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los sensibilizadores de las células hipóxicas. Los inhibidores del EGFR han proporcionado de forma consistente una tasa de respuestas de aproximadamente el 10% en ensayos fase II. Un estudio randomizado de cisplatino con o sin cetuximab demostró un aumento de la tasa de respuestas en el brazo experimental, aunque no demostró incremento en el intervalo libre de progresión en enfermedad localmente avanzada o metastásica. Sin embargo, un ensayo fase III de radioterapia ± cetuximab ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia y del control locorregional en enfermedad localmente avanzada. Tirapazamina, un sensibilizador de células hipóxicas, ha demostrado actividad prometedora en ensayos fase I y II, y está siendo actualmente evaluado en combinación con quimiorradioterapia en un estudio internacional fase III. Debido al importante papel que juega el proceso de angiogénesis en el desarrollo del SCCHN, se están llevando a cabo diversos ensayos con inhibidores de este proceso. Este grupo de agentes será discutido en la presentación, haciendo especial énfasis sobre los datos de los ensayos clínicos y las futuras opciones terapéuticas.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y sus principales ligandos (TGF- α y EGF) están sobre-expresados en el SCCHN, por lo que fueron reconocidos como potenciales dianas terapéuticas desde hace más de 2 décadas. La sobre-expresión de EGFR se ha correlacionado con una mayor tasa de recidiva locorregional y una peor supervivencia (1-6). Las estrategias para inhibir la función del receptor incluyen: anticuerpos monoclonales, pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosina-kinasa (TKI) y terapias génicas antisentido. De todas estas, los anticuerpos monoclonales y los TKI son, con diferencia, las más desarrolladas.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR se unen con una alta afinidad al receptor, inhiben la unión del ligando y provocan su internalización y degradación. Varios anticuerpos monoclonales anti-EGFR están siendo evaluados en ensayos clínicos (Tabla I), aunque sólo cetuximab ha sido testado en ensayos fase III.

TABLA I
ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-EGFR EN
DESARROLLO CLÍNICO

Agente	Diseño	Fase de desarrollo clínico
Cetuximab	Quimérico	III
hR3	Humanizado	II
EMD72000	Humanizado	II
ABX-EGF	Totalmente humano	II

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal murino-humano que fue introducido en ensayos clínicos a mediados de los 90. El esquema de dosis recomendado en estudios fase I fue de una dosis inicial de 400 a 500 mg/m² seguido de 250 mg/m² semanal. Dichos estudios también determinaron la seguridad del agente y sus toxicidades más frecuentes: rash cutáneo en forma de acné y reacciones de hipersensibilidad (7). Los estudios iniciales fase II en SCCHN han sido diseñados en pacientes refractarios a quimioterapia, dado que los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica que han sido tratados sin éxito con una quimioterapia de primera línea, tienen una mediana de supervivencia de 3 a 4 meses. Tres ensayos fase II han sido realizados en pacientes refractarios a quimioterapia basada en platino (8-10). En dos de ellos, cetuximab fue combinado con el mismo platino (cisplatino o carboplatino) que habían recibido previamente (8,9). En el primero de estos, comunicado por Baselga y cols. (8), la tasa de respuesta en los 75 pacientes evaluables fue del 10,7% y la mediana de supervivencia fue de 5,1 meses. En el segundo ensayo, Kies y cols. (9) reportaron una tasa de respuesta similar (10,1%) en los 79 pacientes evaluables para respuesta, y una mediana de supervivencia de 5,3 meses.

Un ensayo fase II comunicado recientemente evaluó la actividad de cetuximab como agente único en pacientes con SCCHN refractarios a quimioterapia basada en platino (10), obteniendo una tasa de respuesta del 12,6% en los 103 pacientes incluidos, y una mediana de supervivencia de 5,9 meses. Estos tres estudios sugieren que en este grupo de pacientes con enfermedad refractaria a la quimioterapia, cetuximab posee una actividad reproducible, no pareciendo haber diferencias entre la combinación con platino o como agente único (Tabla II).

TABLA II

ACTIVIDAD DE CETUXIMAB EN SCCHN REFRACTARIO A PLATINO

	Cis/carboplatino + Cetuximab (8)	Cisplatino + Cetuximab (9)	Cetuximab (10)
Nº de pacientes	75	79	103
Tasa de respuesta	10,7%	10,1%	12,1%
Tasa de control de la enfermedad	46,7%	55,7%	45,5%
Mediana de supervivencia	5,1 meses	5,3 meses	5,5 meses

Cetuximab también ha sido combinado con cisplatino en ensayos fase III como primera línea de tratamiento. El ensayo del ECOG randomizó 116 pacientes a recibir cisplatino con cetuximab o placebo (11). Los pacientes fueron estratificados según el *performance status* y si la enfermedad era de reciente diagnóstico o recurrente. El estudio fue diseñado para detectar un incremento del intervalo libre de progresión de 2 a 4 meses. El ensayo demostró un aumento significativo de la tasa de respuesta en el brazo experimental (22,6 vs. 9,3%, $p = 0,0508$), aunque no se observaron diferencias significativas en el intervalo libre de progresión (4,1 vs. 3,4 meses), supervivencia global (9,2 vs. 8,0 meses), o supervivencia a 2 años (15,6 vs. 9,2%).

Cetuximab también ha sido combinado con radioterapia (RT) en dos estudios fase I en SCCHN: como agente único y en combinación con cisplatino. En el estudio de Cetuximab/RT, 16 pacientes fueron tratados en cohortes sucesivas, no produciendo cetuximab incremento en la toxicidad producida por la RT convencional o hiperfraccionada (12). En el otro ensayo fase I, la combinación de cetuximab semanal con cisplatino en las semanas 1 y 4 y RT con *boost* concomitante, demostró un intervalo libre de progresión a 2 años del 76% en los 21 pacientes incluidos, sin embargo, el estudio fue finalizado precozmente debido a eventos tóxicos: anafilaxia grado 4, infartos de miocardio y 2 muertes (13). Un ensayo fase III que compara RT con o sin cetuximab ha sido comunicado recientemente, demostrando un aumento del 31% (19 vs. 36 meses, $p = 0,02$) en el control locorregional, y del 29% (28 vs. 54 meses, $p = 0,02$) en la mediana de supervivencia (Tabla III), sin producir aumento en la toxicidad derivada de la RT (14).

TABLA III

ENSAYO FASE III DE RADIOTERAPIA ± ERBITUX

<i>Control locorregional</i>		
	RT (n = 213)	RT + E (n = 211)
1-year	59%	69%
2-year	48%	56%
Median time	19 mo	36 mo
Log-rank p-value	0.02	
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.51-0.94)	
<i>Supervivencia</i>		
	RT (n = 213)	RT + E (n = 211)
2-year	55%	62%
3-year	44%	57%
Median survival	28 mo	54 mo
Log-rank p-value	0.02	
Hazard ratio (95% CI)	0.71 (0,54-0,95)	

hR3, un anticuerpo anti-EGFR humanizado, ha sido también evaluado en combinación con RT en 2 ensayos fase I (15,16). En ambos estudios, se observó una alta tasa de respuestas completas, con una toxicidad aceptable. Curiosamente, de forma contraria a otros agentes anti-EGFR, no se observó rash cutáneo en ninguno de los estudios. Un ensayo fase II de RT con o sin hR3 ha sido iniciado.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS

Las pequeñas moléculas TKI están diseñadas para interferir con la fosforilación de los residuos de tirosina en la porción citoplasmática del receptor, abortando, por tanto, su activación y las subsiguientes señales de transducción. Diversos TKI están actualmente en fase de ensayo clínico (Tabla IV) y dos de ellos, gefitinib y erlotinib, han sido probados en SCCHN.

TABLA IV

PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE EGFR EN DESARROLLO CLÍNICO

Agente	Diana	Unión	Fase de desarrollo clínico
Gefitinib	EGFR	Reversible	Aprobado
Erlotinib	EGFR	Reversible	Aprobado
GW572016	EGFR, HER-2	Reversible	II
EKB-569	EGFR, HER-2	Irreversible	II
PKI-166	EGFR, HER-2	Reversible	I
CI-1033	Pan-erbB	Irreversible	II
ZD-6474	EGFR, VEGFR2	Reversible	II
AEE788	EGFR, VEGFR2	Reversible	I

Gefitinib y, recientemente, erlotinib son los únicos inhibidores del EGFR disponibles en Estados Unidos para el tratamiento en 2ª o 3ª línea del cáncer no microcítico de pulmón. Este agente también posee actividad en SCCHN. En un ensayo fase II, 500 mg/día de gefitinib fueron administrados a 47 pacientes evaluables, observándose una tasa de respuesta del 10,6% y una mediana de supervivencia de 8,1 meses (17). La principal toxicidad consistió en rash y diarrea grado 1-2. Este estudio fue seguido por un ensayo similar usando una dosis de 250 mg/día, basándose en los ensayos randomizados en cáncer de pulmón que demostraron una mejor tolerancia e igual eficacia con la dosis baja. En una comunicación preliminar, los autores observaron una tasa de respuesta del 3% y una menor incidencia de toxicidad (18). En la actualidad, se está realizando un ensayo internacional fase III que randomiza a los pacientes a recibir 250 mg o 500 mg de gefitinib, o metotrexate.

La combinación de gefitinib con RT está siendo testada en un ensayo fase I, demostrando que la combinación es factible (19). Estudios adicionales de gefitinib con quimio-radioterapia están siendo llevados a cabo y, un ensayo fase III de gefitinib combinado con cisplatino y RT ha comenzado recientemente.

Erlotinib es una pequeña molécula inhibidora del EGFR similar a gefitinib. Ensayos fase I han establecido la dosis de 150 mg/día como agente único. Un ensayo fase II de erlotinib en SCCNH recurrente o metastático ha incluido 115 pacientes, reportando una tasa de respuesta del 4% y una mediana de supervivencia de 6 meses (20). La combinación de erlotinib con quimioterapia está siendo testada en ensayos fase II, basándose en la excelente tolerancia de erlotinib en combinación con cisplatino (21) o docetaxel (22).

Los inhibidores del EGFR, con excepción del anticuerpo hR3, causan habitualmente toxicidad cutánea. Esta se manifiesta habitualmente como rash acneiforme en la cara, extremidades o el tronco. De forma interesante, estudios retrospectivos de varios ensayos con pacientes que recibieron cetuximab (23), gefitinib (17), y erlotinib (24) en diferentes tipos de tumores, incluyendo SCCHN, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de ovario, han demostrado una asociación entre rash y la tasa de respuesta y/o la supervivencia. Si el desarrollo de rash es un predictor pronóstico positivo es especulativo, pero si se demuestra que lo es, sugeriría que esta es una toxicidad derivada del mecanismo de acción antitumoral de estos compuestos y, una estrategia de escalamiento de dosis hasta el desarrollo de rash podría incrementar la tasa de respuesta de estos agentes. Ensayos que tratan de responder a esta pregunta están actualmente en marcha.

Aparte del rash, existe mínima información sobre los predictores de respuesta a inhibidores del EGFR en SCCHN. Inicialmente se hipotetizó que el grado de expresión de EGFR era un factor predictivo, sin embargo se ha demostrado que esta no está relacionada con la respuesta. Varios estudios farmacodinámicos han sido diseñados para encontrar un perfil molecular predictivo de respuesta a estos agentes usando tejido tumoral o

biopsias de piel (25-27). Hasta ahora, sólo algunos investigadores han sugerido que el estado de fosforilación de AKT es un marcador importante (28-30).

SENSIBILIZADORES DE CÉLULAS HIPÓXICAS

Varios estudios han demostrado que los SCCHN hipóxicos tienen una mayor tasa de recurrencia local, diseminación a distancia y mortalidad (31-33). La capacidad para adaptarse a la hipoxia parece que hace a las células tumorales relativamente quimio y radio-resistentes, aunque también permite la identificación de dianas basadas en la diferencia en la presión parcial de oxígeno entre el tejido tumoral y el tejido normal. Los sensibilizadores de células hipóxicas se caracterizan por la propiedad de ser preferencialmente tóxicos sobre las células hipóxicas. Tirapazamina (TPZ) es una prodroga que es reducida en un ambiente hipóxico a su forma activa, la cual produce rupturas en las cadenas de DNA (34,35). En modelos preclínicos existe una sinergia tanto con la combinación con cisplatino como con RT (36,37).

Un ensayo fase I en SCCHN combinó TPZ con cisplatino y RT en enfermedad localmente avanzada (38). Dicho estudio incluyó PET scan con 18F-misonidazol para detectar la hipoxia tumoral. La toxicidad limitante de dosis fue neutropenia febril. Después de 2,7 meses de seguimiento, los autores reportaron una destacada supervivencia libre de progresión a tres años del 88% y una supervivencia del 69%. Además, en los 15 tumores en que se midió la hipoxia por PET scan, 14 eran hipóxicos antes del tratamiento y sólo uno mostró evidencia de hipoxia tras completar el tratamiento, lo que sugiere que TPZ fue efectiva eliminando la fracción hipóxica del tumor.

Dos ensayos randomizados fase II han combinado TPZ con quimio-radioterapia. El primero de ellos no demostró diferencias en la tasa de respuestas ni en la supervivencia cuando TPZ se añadía a la inducción con cisplatino/5-FU seguido de quimio-radioterapia concomitante (39). El segundo ensayo comparó un régimen de quimio-radioterapia con TPZ/cisplatino con un régimen de 5-FU/cisplatino/RT (40). Ciento veintidós pacientes fueron incluidos y los resultados preliminares mostraron una tendencia a un mejor control local ($p = 0,084$) y una mejor supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,14$) en el brazo con TPZ. Tirapazamina está siendo actualmente evaluada en SCCHN localmente avanzado en un estudio fase III internacional comparando TPZ/cisplatino/RT con cisplatino/RT.

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es un fenotipo esencial en las células tumorales y es necesaria para el crecimiento tumoral más allá de 2-3 mm. El SCCHN produce diversos factores angiogénicos. La combinación de agentes antiangiogénicos con RT produce una inhibición sinérgica del crecimiento tumoral en modelos preclínicos (41,42).

Diversos agentes anti-VEGF o su receptor han sido ensayados en SCCHN. SU5416, un TKI del VEGFR2 ha sido usado como agente único en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica demostrando una tasa de respuesta de sólo el 5% y una toxicidad (mialgias y cefalea) que requirió una reducción de dosis en casi la mitad de los pacientes (43). Actualmente existen ensayos que combinan bevacizumab con quimio-radio-terapia en SCCHN localmente avanzado.

Estudios en modelos preclínicos han demostrado que la resistencia a anticuerpos anti-EGFR está posiblemente mediada por la sobre-expresión tumoral de VEGF (44). La inhibición de la señalización de VEGF es capaz de revertir la resistencia a cetuximab en modelos de cáncer de colon y, un inhibidor dual de EGFR/VEGFR2 ha demostrado actividad *in vivo* en modelos animales de SCN (45,46). Estos estudios han llevado a la combinación de erlotinib y bevacizumab en ensayos fase I/II.

BIBLIOGRAFÍA

- Grandis JR, Twardy DJ. TGF- α and EGFR in head and neck cancer. *J Cell Biochem* 1993 (Supl.); 188-91.
- Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, et al. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996; 78: 1284-92.
- Grandis JR, 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.
- Magne N, Pivot X, Bensadoun R-J, et al. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2169-77.
- Santini J, Formento JL, Francoual M, et al. Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 1991; 13: 132-9.
- Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 7350-6.
- 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.
- Baselga J, Trigo J, 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: 226a (abstr 900).
- Kies M, Arquette M, 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: 232A (abstr 925).
- 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abstr 5502).
- Burnett B, 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 and neck cancer (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 226a (abstr 901).
- 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.
- Pfister DG, Aliff AT, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiation therapy (RT) for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer (SCCHN): Preliminary evaluation of a new combined modality paradigm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 495 (abstr 1993).
- 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23(abstr 5507).
- Winkquist 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 (RT). *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* 2002; 21 (abstr 926).
- 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.
- 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.
- Cohen EE, Stenson K, Gustin DM, Lamont E, 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).
- Raben D, Kane M, Song J, et al. Preliminary report on toxicity of a phase I trial of gefitinib (IressaTM) 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, 2003
- Senzer N, Soulieres D, Siu L, 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.
- 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, 2003.
- 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, 2002.
- Saltz L, Kies M, Abbruzzese JM, et al. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 204 (abstr 817).
- Clark GM, Perez-Soler R, Siu L, et al. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 196 (abstr 786).
- Albanell J, Codony-Servat J, Rojo F, et al. Activated extracellular signal-regulated kinases: Association with epidermal growth factor receptor/transforming growth factor alpha expression in head and neck squamous carcinoma and inhibition by anti-epidermal growth factor receptor treatments. *Cancer Res* 2001; 61: 6500-10.

26. Malik SN, Siu LL, Rowinsky EK, et al. Pharmacodynamic evaluation of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774 in human epidermis of cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2478-86.
27. Daneshmand M, Parolin DA, Hirte HW, et al. A pharmacodynamic study of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2457-64.
28. Pérez-Soler Y-HL, Ling M, Kroog LG, et al. Molecular mechanisms of resistance to the HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib HCl in human cell lines. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 190 (abstr 762).
29. Baselga J, Albanell, Ruiz A, et al. Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefinitib (ZD1839) in patients with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 7 (abstr 24).
30. Rojo F, Tabernero J, Van Cutsem E, et al. Pharmacodynamic studies of tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma undergoing treatment with gefinitib (ZD1839) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 191 (abstr 764).
31. Peters LJ. Targeting hypoxia in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 937-40.
32. 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.
33. 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.
34. Brown JM. SR 4233 (tirapazamine): a new anticancer drug exploiting hypoxia in solid tumours. *Br J Cancer* 1993; 67: 1163-70.
35. Peters KB, Brown JM. Tirapazamine: a hypoxia-activated topoisomerase II poison. *Cancer Res* 2002; 62: 5248-53.
36. Dorie M, Brown J. Tumor-specific, schedule-dependent interaction between tirapazamine (SR 4233) and cisplatin. *Cancer Res* 1993; 53: 4633-6.
37. 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.
38. 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.
39. 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).
40. Rischin DPL, Smith J, Macann A, et al. Preliminary results of TROG 98.02: A randomized phase II study of 5-fluorouracil, cisplatin and radiation versus tirapazamine, cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, 2003*, p. 495.
41. 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.
42. 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.
43. Zahalsky A, Wong RJ, Lis E, et al. Phase II trial of SU5416 in patients with advanced incurable head and neck cancer. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* 2002; 21.
44. 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.
45. 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, 2003*. p. 205.
46. Orhan G, Yigitbasi MNY, Schiff BA, et al. Dual inhibition of EGFR and VEGFR in squamous cell carcinoma of the head and neck: The role of the new EGFR/VEGFR inhibitor NVP-AEE788 2003 AACR-NCI-EORTC International Conference. *Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. Boston, 2003.

¿Tiene vigor la quimioterapia de intensificación en el cáncer de mama?

Y. NIETO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

La quimioterapia de intensificación (QI) está basada en el efecto antitumoral dosis-respuesta de los alquilantes y otros fármacos, con la premisa de que sólo a través de grandes escaladas de dosis se puede alcanzar una citorreducción suficiente que se traduzca en beneficio clínico. La toxicidad medular es el principal limitante de la dosis de quimioterapia. El soporte autólogo de precursores hematopoyéticos solventa la mielotoxicidad y permite escalar sustancialmente las dosis. Otros avances en cuidados de soporte han reducido el riesgo de mortalidad de este tratamiento del 15-20% inicial en los años 80 al 1-2% actual en manos experimentadas (1,2).

A pesar de los recientes avances en quimioterapia y agentes biológicos, el pronóstico del cáncer de mama avanzado sigue siendo pobre. Más del 50% de las pacientes con cáncer de mama primario de alto riesgo (CPAR) (definido como ≥ 4 ganglios axilares afectos o carcinoma inflamatorio), y virtualmente todas las pacientes con enfermedad metastásica, sufren recaída o progresión de su tumor. La QI se ha empleado en ambos escenarios desde hace casi 20 años. Los estudios prospectivos de QI en enfermedad metastásica se dirigieron primero a pacientes con enfermedad refractaria (3,4), posteriormente en primera línea de tratamiento (5), y finalmente a pacientes en respuesta (6-8). Se observaron unas tasas altas de respuestas globales y completas y una fracción constante de 10-25% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo (9) (Fig. 1-A). En diversos estudios prospectivos y análisis retrospectivos se apreciaron mejores resultados en enfermedad oligometastásica (10), y en pacientes trasplantadas en remisión completa (11).

En CPAR, estudios en fase 2 de QI en pacientes con ≥ 10 ganglios afectos mostraron 57-72% de SLE a largo plazo (12,13). Resultados similares se obtuvieron en otras poblaciones con CPAR, como aquellas con 4-9 ganglios positivos (14) o carcinoma inflamatorio (15,16). Es de destacar que en estos estudios la QI continúa mostrando buenos resultados con seguimiento largo, con muy pocas recaídas tardías (17,18) (Fig. 1-B).

Los resultados altamente prometedores de estos estudios en fase 2 suscitaron un enorme entusiasmo por esta modalidad terapéutica en los años 90, en muchos casos descontrolado, hasta el punto de ser considerada inapro-

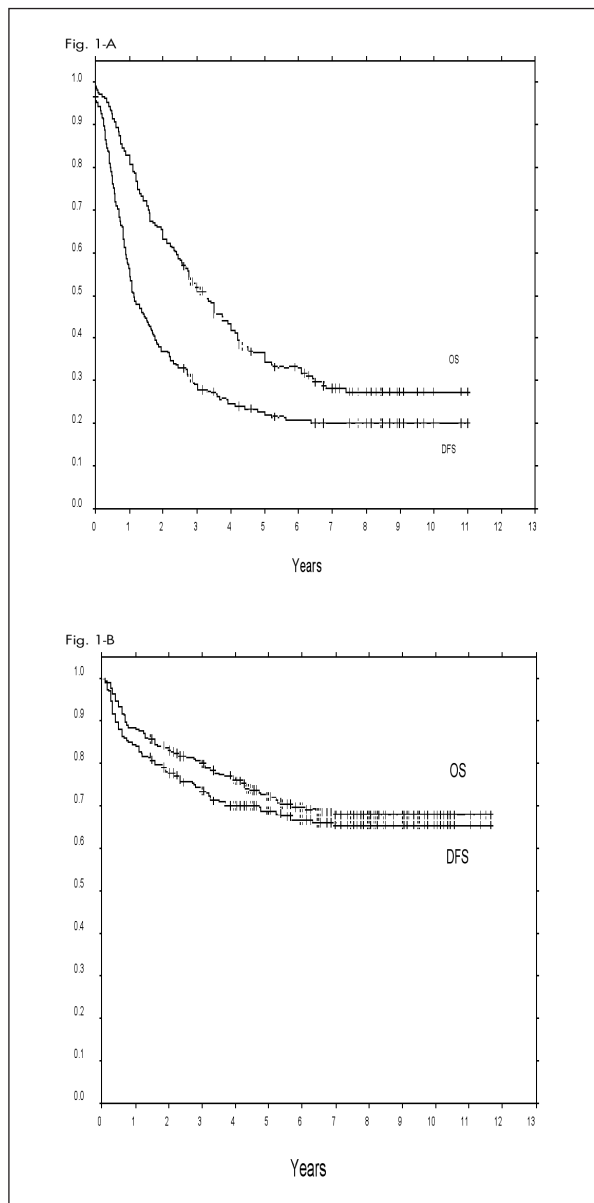


Fig. 1. SLE (DFS) y SG (OS) a largo plazo de pacientes con cáncer de mama metastásico ($n = 212$) (Fig. 1-A) y con CPAR ($n = 264$) (Fig. 1-B) enrolados en estudios prospectivos de QI (STAMP-I) en la Universidad de Colorado.

piadamente por muchos práctica estándar, aun en la ausencia de resultados de estudios randomizados en fase 3. Los detractores de la QI arguyeron que los resultados de los estudios en fase 2 de QI podían deberse, al menos en parte, a sesgos por selección de pacientes o extensa estadificación pre-tratamiento. Como resultado, la controversia suscitada por este tratamiento ha sido intensa (19).

ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN ENFERMEDAD METASTÁSICA (Tabla I)

Hasta la fecha se han reportado 8 estudios randomizados, todos ellos de pequeño tamaño. En siete de los ocho se han observado diferencias en SLE a favor del trasplante. La única excepción ha sido el estudio estadounidense "Philadelphia" que no mostró diferencias entre intensificación tardía con el antiguo régimen STAMP-V (ciclofosfamida/tiotepa/carboplatino) y quimioterapia convencional de mantenimiento (20). Obviamente, es necesario un mayor seguimiento del resto de los estudios antes de un análisis maduro de la supervivencia global (SG) (21-24).

Dos estudios randomizados de la Universidad de Duke mostraron un beneficio significativo en términos de SLE a favor de la intensificación temprana con el

régimen STAMP-I (ciclofosfamida/cisplatino/BCNU) frente a observación con posterior rescate con QI tras recurrencia, en pacientes en respuesta completa (25) y enfermedad ósea pura (26), respectivamente. Sus diseños *cross-over* impiden análisis de SG.

El estudio más reciente ha sido el europeo IBDIS que comparó una estrategia moderna de intensificación temprana con ciclos en tándem frente a quimioterapia convencional actual de adriamicina-docetaxel (27). A pesar del escaso poder de este estudio (tuvo que cerrarse prematuramente por problemas de reclutamiento), se detectó un importante beneficio a favor de la QI, no sólo en SLE, sino también en SG en análisis por tratamiento recibido.

Es de destacar que en todos estos estudios, incluido el único negativo, el Philadelphia, se ha observado un beneficio particularmente significativo de la intensificación en el subgrupo de pacientes más jóvenes.

La revisión Cochrane más reciente de este tema (2002) analizó 5 de estos estudios, sin incluir el estudio IBDIS ni los dos ensayos *cross-over* de Duke (28). Se apreció una mejoría global significativa y bastante amplia de la SLE con la QI al año (*risk ratio*: 0,55) y a los dos años (RR: 0,78), sin diferencias detectables en SG. Los revisores concluyeron que, al no haber completado ninguno de los estudios seguimiento, era imprescindible actualizar los datos de los estudios antes de establecer conclusiones acerca de la SG.

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Estudio (Investigator)	Población	n	Seguimiento	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global			Estatus del estudio
				QI	Control	p	QI	Control	p	
Canada, NCIC (Crump)	En respuesta	224	1,5 años	38%	24%	0,01	No especificado	NS		Primer análisis
EE.UU. Filadelfia (Stadtmauer)	En respuesta	184	6,5 años	4%	3%	0,3	14%	13%	0,6	Análisis final
Francia, PEGASE 03 (Biron)	Primera línea	180	4 años	27%	10%	0,0002	38%	30%	0,7	Primer análisis
IBDIS (Crown)	Primera línea	110	3,5 años	16%	9%	0,01	34%	26%	0,1	Primer análisis
EE.UU. Duke 1 (Peters)	En respuesta completa	100	6 años	25%	10%	0,006	No evaluable (*)			Segundo análisis
Alemania (Schmid)	Primera línea	92	1,8 años	25%	13%	0,3	29%	28%	0,6	Segundo análisis
EE.UU. Duke 2 (Madan)	Enfermedad ósea pura	69	5 años	17%	9%	0,001	No evaluable (*)			Primer análisis
Francia, PEGASE 04 (Lotz)	En respuesta	61	No especificado	Mediana 35 meses	Mediana 20 meses	0,06	30%	18%	0,1	Análisis final

*No evaluable por el diseño *cross-over* de estos estudios (ver texto)

NS: no significativo

ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN ENFERMEDAD PRIMARIA DE ALTO RIESGO (Tabla II)

El mayor de los ensayos en enfermedad multiganglionar no metastásica es el Estudio Nacional Holandés. Rodenhuis y cols. compararon FEC x 5 a FEC x 4 seguido de intensificación con CTC, que constituye una versión mejorada de STAMP-V, tanto en dosis como en

esquema de administración. En los sucesivos análisis interinos se han ido observando diferencias en SLE progresivamente crecientes a favor del brazo de trasplante, alcanzando ya significación estadística en el tercer análisis (2004) (65 vs. 58%, $p = 0,02$) (29-31). Al ser la SLE el objetivo principal del estudio, como suele ser el caso en adyuvancia, este estudio ya es positivo. Las diferencias a favor del trasplante son mayores en los

TABLA II
ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN ENFERMEDAD PRIMARIA DE ALTO RIESGO

Estudio (Investigador)	Población (nº ganglios+)	n	Seguimiento	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global			Estatus del estudio
				QI	Control	p	QI	Control	p	
Estudio Nacional Holandés (Rodenhuis)	≥ 4	885	5 años	65%	58%	0,02	73%	69%	0,1	Tercer análisis
EE.UU. CALGB 9082 (Peters)	≥ 10	785	5 años	61%	58%	0,2	71%	71%	0,7	Análisis final
Anglo-Celtic I (Leonard)	≥ 4	605	5 años	57%	54%	0,7	62%	64%	0,4	Primer análisis
EE.UU. ECOG (Tallman)	≥ 10	550	6 años	55%	48%	0,1	58%	62%	0,3	Análisis final
Escandinavia (Bergh)	> 5 to 8	525	5 años	63%	72%	0,04	77%	83%	0,12	Segundo análisis
Alemania WSG (Nitz)	≥ 10	403	3 años	57%	44%	0,0006	74%	63%	0,02	Segundo análisis
Italia Michelangelo (Gianni)	≥ 4	382	7 años	60%	49%	0,2	No especificado	NS	NS	Segundo análisis
IBCSG (Basser)	≥ 10	340	4 años	57%	46%	0,1	73%	64%	0,2	Primer análisis
Francia PEGASE 01 (Roché)	> 7	314	2,5 años	71%	55%	0,002	84%	85%	0,33	Primer análisis
Alemania GABG (Zander)	≥ 10	307	3,8 años	58%	46%	0,09	74%	68%	NS	Segundo análisis
Reino Unido (Bliss)	≥ 4	281	2 años	73%	75%	0,8	84%	90%	0,4	Primer análisis
Japón, JCOG (Tokuda)	≥ 10	95	4 años	60%	48%	0,4	67%	66%	0,9	Primer análisis
Instituto Nacional del Cáncer de Holanda (Rodenhuis)	≥ 4	81	7 años	49%	47%	0,3	63%	61%	0,8	Análisis final
EE.UU. MD Anderson (Hortobagyi)	≥ 10, o ≥ 4 tras quimioterapia	78	6,5 años	48%	62%	0,3	58%	77%	0,2	Análisis final

NS: no significativo

subgrupos con ≥ 10 ganglios positivos (frente al de 4-9 ganglios positivos), las pacientes jóvenes, o con tumores HER2-.

Otros autores no han observado beneficio neto de regímenes de intensificación antiguos, como STAMP-I en el estudio CALGB 9082, STAMP-V en el estudio escandinavo (32), o incluso la combinación de tan sólo dos drogas (ciclofosfamida/tiotepa) en los estudios ECOG (33) y Anglo-Celtic (34). En CALGB 9082, Peters y cols. observaron un 31% de reducción de recaídas en el brazo de la QI, que se vio compensada por un excesivo número de muertes tóxicas (8%), particularmente en centros de bajo volumen de pacientes, debida a la toxicidad pulmonar del BCNU (35,36).

Otros estudios que testaron regímenes de intensificación más actuales, como el francés Pégase 03, o el alemán GABG, han mostrado en sus primeros análisis diferencias significativas o cercanas a la significación, a favor de la QI. Asimismo, en estudios que emplearon administración secuencial de ciclos de QI se han apreciado tendencias a favor del trasplante en sus análisis preliminares (37-39).

Finalmente, es de destacar el reciente estudio alemán del WSGG, que usó en ambos brazos estrategias modernas de tratamiento, tanto de trasplante (intensificación temprana con ciclos secuenciales en tándem) como de quimioterapia convencional (densidad de dosis) (40,41). En este importante estudio, Nitz y cols. han mostrado un beneficio significativo a favor de las altas dosis en SLE y SG.

La última revisión Cochrane de QI para CPAR incluyó los 9 estudios reportados hasta verano del 2002 (42). Se detectó una mejoría significativa en SLE a favor del trasplante a los 3 años (RR 0,90, IC 95%: 0,84-0,95), sin diferencias en SG. Los parámetros de calidad de vida empeoran significativamente tras la QI, en comparación con el manejo convencional, pero sin diferencias a partir de los 6-9 meses.

CONSIDERACIONES SOBRE LA INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Los estudios randomizados son la vara de medida de la eficacia de un tratamiento nuevo en Medicina. Es importante, por ello, considerar sus características a la hora de interpretar los resultados:

1. Tamaño del estudio y poder estadístico. Los estudios randomizados en enfermedad metastásica son todos pequeños; el mayor de ellos, el canadiense, reclutó 224 pacientes. Los estudios en adyuvancia son de tamaño moderado como mucho. Un esfuerzo cooperativo internacional bajo los auspicios del NCI y la Sociedad Europea de Trasplante de Médula está en marcha para realizar sendos meta-análisis, que aportarán mayor poder estadístico.

2. Duración del seguimiento. La historia natural de las recaídas es distinta tras quimioterapia convencional y QI. La mediana de tiempo a la recaída del CPAR tras tratamiento estándar es de alrededor de 3 años. En contraste, la mayoría de las recaídas del CPAR tras QI ocu-

ren en los primeros 2 años. Por lo tanto, los primeros análisis de los estudios randomizados detectan la mayoría de las recaídas en el brazo de trasplante, pero sólo alrededor de la mitad de las recaídas en el brazo control. Este importante concepto ha quedado ilustrado en los sucesivos análisis del estudio randomizado holandés, que mostraron diferencias crecientes a favor del trasplante hasta hacerse significativas en el tercer análisis. En cuanto a los análisis de SG, es necesario tener en cuenta que aproximadamente la mitad de las pacientes con recaída metastásica sobreviven al menos dos años con manejo de rescate convencional.

Numerosos ejemplos ilustran la importancia de no establecer conclusiones prematuras. Berry y cols. compararon retrospectivamente la SG de 635 pacientes con enfermedad metastásica enroladas en estudios prospectivos de quimioterapia convencional del CALGB y la de 441 pacientes metastásicas tratadas con QI y reportadas al Registro Americano de Trasplante de Médula (43). Este *matched-pair* análisis incluyó pacientes menores de 65 años en respuesta tras primera línea de tratamiento, con un adecuado balance de factores pronósticos en ambos grupos. No se observaron diferencias en SG durante los primeros dos años de seguimiento, y sólo tras el tercer año se detectaron diferencias significativas a favor de la QI: 37 y 22% a los 3 y 5 años vs. 27 y 13% ($p = 0,01$). El estudio randomizado Parma en linfoma no-Hodgkin agresivo en recaída quimiosensible ofrece otro buen ejemplo de la importancia del seguimiento en estudios de trasplante. Tras varios análisis preliminares negativos (44,45), un seguimiento adecuado permitió detectar diferencias significativas a favor de la QI, con SLE a los 5 años de 46 *versus* 12% para el brazo control (46). Asimismo, en el estudio randomizado francés de trasplante para mieloma, el beneficio del trasplante no se empezó a notar hasta después del tercer año de seguimiento (47).

Sería sorprendente que los regímenes de QI de primera generación (STAMP-I, STAMP-V) desarrollados hace dos décadas, resultaran las combinaciones óptimas a dosis altas para cáncer de mama. Debemos continuar investigando para mejorar la QI para esta enfermedad. Podemos hoy predecir qué pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse a largo plazo de la QI, tanto en la enfermedad metastásica (11,48) como en el CPAR (49-51). Los posibles futuros estudios randomizados podrían así concentrarse en las poblaciones con mayor probabilidad de beneficiarse de la QI.

Es necesario incorporar a la QI drogas más recientes y con mayor actividad, con perfiles farmacocinéticos y tóxicos favorables, como el docetaxel o la gemcitabina. Se ha argumentado en contra de tales esfuerzos por la prioridad de desarrollar nuevas terapias moleculares *targeted* (52). Estas son prometedoras y pueden mejorar los resultados combinadas con quimioterapia, pero no parecen ser demasiado efectivas en monoterapia. Independientemente de que la mayor capacidad citorreducora de la QI se acabe traduciendo o no en unos resultados netamente superiores, el estado de mínima enfermedad residual post-trasplante proporcionaría un escenario óptimo para testar nuevas terapias. Trastuzu-

mab y otros agentes biológicos se pueden administrar sin problema tras el trasplante, o aún mejor, integrados dentro del régimen de QI (53), con el objetivo de ampliar la sinergia entre estos agentes y la quimioterapia.

En resumen, la controversia acerca de la eficacia de la QI en cáncer de mama no está aún resuelta. El escándalo suscitado por los dos estudios surafricanos fraudulentos alejó gran parte de este debate de la esfera científ-

fica. A pesar de que no todos los regímenes de QI parecen tener la misma actividad, se ha detectado un posible beneficio global a favor de la QI en términos de SLE tanto en enfermedad metastásica como CPAR. Los metanálisis planeados para el 2005 serán importantes para aclarar esta controversia. Mientras tanto, estudios experimentales prospectivos bien diseñados, que testen estrategias de QI novedosas y creativas, siguen siendo vías de investigación legítimas en cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1870-9.
2. Damon LE, Hu WW, Stockerl-Goldstein KE, et al. High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue for breast cancer: Experience in California. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 496-505.
3. Peters WP, Eder JP, Henner WD, et al. High-dose combination chemotherapy with autologous bone marrow support: A phase I trial. *J Clin Oncol* 1986; 4: 646-54.
4. Eder JP, Antman K, Peters WP, et al. High dose combination alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 646-54.
5. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, et al. High-dose combination chemotherapy with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1368-76.
6. Jones RB, Shpall EJ, Ross M, et al. AFM induction chemotherapy followed by intensive alkylating agent consolidation with autologous bone marrow support (ABMS) for advanced breast cancer: current results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 7: 121.
7. Antman K, Ayash L, Elias A, et al. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous bone marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 102-10.
8. Williams SF, Gilewski T, Mick R, et al. High-dose consolidation therapy with autologous stem cell rescue in stage IV breast cancer: Follow-up report. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1743-7.
9. Nieto Y, Jones RB, Rosinski S, et al. Prognostic analysis of the early lymphocyte recovery in patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy with an autologous hematopoietic progenitor cell transplant. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5076-86.
10. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. Phase II trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1731-7.
11. Rowlings PA, Williams SF, Antman KH, et al. Factors correlated with progression-free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. *JAMA* 1999; 282: 1335-43.
12. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1132-43.
13. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Efficacy, toxicity and applicability of high-dose chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: Five-year results. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2312-21.
14. Bearman SI, Overmoyer BA, Bolwell BJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell support for primary breast cancer in patients with 4-9 involved axillary lymph nodes. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 931-7.
15. Ayash L, Elias A, Ibrahim J, et al. High-dose multimodality therapy with autologous stem cell support for stage IIIB breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1000-7.
16. Cagnoni PJ, Nieto Y, Shpall EJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous progenitor cell support as part of combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1661-8.
17. Nieto Y, Nawaz S, Shpall EJ, et al. Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2609-17.
18. Nikcevich DA, Vredenburgh JJ, Broadwater G, et al. Ten year follow-up after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 415a.
19. Nieto Y, Jones RB, Shpall EJ. High-dose chemotherapy for breast cancer: Is another look warranted? *Curr Opin Oncol* 2004; 16 (2): 114-9.
20. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1069-76.
21. Crump M, Gluck S, Stewart D, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (AHPCT) compared to standard chemotherapy in women with metastatic breast cancer: A National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a (abstr 82).
22. Biron P, Durand M, Roché H, et al. High dose thiotepa (TTP), cyclophosphamide (CPM) and stem cell transplantation after 4 FEC 100 compared with 4 FEC alone allowed a better disease free survival but the same overall survival in first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Results of the PEGASE 03 French protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 42a (abstr 167).
23. Lotz J-P, Curé H, Janvier M, et al. Intensive chemotherapy and autograph of hematopoietic stem cells in the treatment of metastatic breast cancer: Results of the national protocol PEGASE 04. *Hematol Cell Ther* 1999; 41: 71-4.
24. Schmid P, Samonigg H, Nitsch T, et al. Randomized trial of up front tandem high-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 43a (abstr 171).
25. Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, et al. A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 121a.
26. Madan B, Broadwater G, Rubin P, et al. Improved survival with consolidation high-dose cyclophosphamide, cisplatin and carmustine (HD-CPB) compared with observation in women with metastatic breast cancer (MBC) and only bone metastases treated with induction adriamycin, 5-fluorouracil and methotrexate (AFM): A phase III prospective randomized comparative trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 48a.

27. Crown, J, Perey L, Lind M, et al. Superiority of tandem high-dose chemotherapy (HDC) versus optimized conventionally-dosed chemotherapy (CDC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): The International Breast Cancer Dose Intensity Study (IBDIS 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 23a (abstr 88).
28. Farquhar C, Basser R, Hetrick S, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003142. Available at: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB003142.htm>
29. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. Randomized phase III trial of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 74a.
30. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 7-16.
31. Rodenhuis S, comunicación personal.
32. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, et al. Tailored fluoruracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1384-91.
33. Tallman M, Gray R, Robert N, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 17-26.
34. Leonard RC, Lind M, Twelves C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1076-83.
35. Peters WP, Rosner G, Vredenburgh J, et al. Updated results of a prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC Ma-13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a.
36. Peters WP, Rosner G, Vredenburgh J, et al. A prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* (en prensa).
37. Gianni A, Bonadonna G. Five-year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with > 3 positive nodes (LN+). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a (abstr 80).
38. Gianni AM, comunicación personal.
39. Basser R, O'Neill A, Martinelli G, et al. Randomized trial comparing up-front, multi-cycle dose-intensive chemotherapy (CT) versus standard dose CT in women with high-risk stage 2 or 3 breast cancer (BC): First results from IBCSG trial 15-95. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 6a (abstr 20).
40. Nitz UA, Frick M, Mohrmann S, et al. Tandem high dose chemotherapy versus dose-dense conventional chemotherapy for patients with high risk breast cancer: Interim results from a multicenter phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 832a (abstr 3344).
41. Nitz U, comunicación personal.
42. Farquhar C, Basser R, Marjoribanks J, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003139. Available at: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB003139.htm>
43. Berry D, Broadwater G, Klein JP, et al. High-dose versus standard chemotherapy in metastatic breast cancer: Comparison of Cancer and Leukemia Group B trials with data from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2002; 20: 743-50.
44. Philip T, Chauvin F, Bron D, et al. PARMA international protocol: Pilot study on 50 patients and preliminary analysis of the ongoing randomized study (62 patients). *Ann Oncol* 1991 ; 2 (Supl.): 57-64.
45. Bron D, Philip T, Guglielmi C, et al. The PARMA international randomized study in relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Analysis on the first 153 preincluded patients. *Exp Hematol* 1991; 19 (6): 546.
46. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
47. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
48. Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 707-18.
49. Nieto Y, Cagnoni PJ, Xu X, et al. Predictive model for relapse after high-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support for high-risk primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3425-31.
50. Nieto Y, Cagnoni PJ, Nawaz S, et al. Evaluation of the predictive value of HER2/neu overexpression and p53 mutations in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2070-80.
51. Somlo G, Simpson JF, Frankel P, et al. Predictors of long-term outcome following high-dose chemotherapy in high-risk primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 281-8.
52. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 944-5.
53. Nieto Y, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, et al. Pilot phase II study of concurrent administration of trastuzumab and high-dose chemotherapy in advanced HER2+ breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7136-43.

Nuevas dianas terapéuticas en oncología: el caso de los anticuerpos monoclonales

J. GÓMEZ CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Han transcurrido más 100 años para que el viejo sueño de Ehrlich, la “Bala Mágica” (*Ehrlich P. On immunity with specific reference to cell life. Proc Royal Soc London 1900; 66: 424*), sea hoy una realidad en el tratamiento de un gran número de enfermedades y, de manera destacada, en el tratamiento de los pacientes con cáncer. Los anticuerpos monoclonales (AcMo) han sido, y lo van a ser en los próximos años, uno de los avances más importantes en la terapéutica de las enfermedades neoplásicas.

El mayor problema con el que se enfrentan los tratamientos antineoplásicos convencionales, la quimioterapia y la radioterapia, es el estrecho índice terapéutico entre las células normales y las neoplásicas, que comparten el 99% de su dotación genética y de su expresión fenotípica, lo que conlleva una falta de especificidad y una no desdeñable toxicidad de estas formas de tratamiento. Los AcMo, sin embargo, explotan esa pequeña diferencia y permiten atacar y destruir estas sin dañar aquellas.

El desarrollo terapéutico de los AcMo se vio dificultado en la práctica por la enorme complejidad que supone su producción industrial, que sólo fue posible tras el descubrimiento, en 1975 y por Köhler y Milstein, de la Tecnología del Hibridoma. De hecho, el primer paciente con cáncer tratado con AcMo, no lo fue hasta el año 1979 (Nadler et al.).

Los AcMo ejercen su acción antitumoral a través de diversos mecanismos, muchos de ellos aún no bien conocidos. Entre ellos, cabe citar:

- Acción directa: bloqueo funcional y muerte celular.
 - Efectos inmunes.
 - Lisis mediada por complemento.
 - Citotoxicidad mediada por células.
 - Efecto antiproliferativo directo (inhibición de la transducción de señal).
 - Efecto inductor de la apoptosis.
 - Modulación de la respuesta inmune (Ac. antiidiotipo).
 - Transporte de moléculas conjugadas al AcMo.
 - Isótopos radiactivos: radioinmunoconjugados.
 - Toxinas naturales: inmunotoxinas.
 - Fármacos, citocinas o agentes QT.
 - Acción indirecta sobre el microambiente celular.

- Efecto antiangiogénico.

Sin embargo, también los AcMo se enfrentan a aspectos que pueden limitar su eficacia terapéutica, como son:

- Heterogeneidad de la expresión del Ag por las células diana.
- Existencia de células variantes que no expresan el Ag.
- Inaccesibilidad de las células diana.
- Presencia de Ag circulante que bloquea el AcMo.
- Fallo en los mecanismos efectores citotóxicos del huésped.
- Reacción cruzada con los tejidos normales que expresan el Ag.
- Inmunogenicidad de los AcMo.

Por otro lado, los AcMo tienen una toxicidad potencial que no debe olvidarse, aunque esta es en general muy manejable. Entre las posibles reacciones adversas de los AcMo podemos citar:

- Posibilidad de reacciones alérgicas graves.
- Desarrollo de HAMA (Ac. humanos antimurinos) y/o HACA (Ac. humanos antiquméricos).
- Reactividad cruzada con tejidos sanos.
- Mielosupresión (sobre todo con los radioinmunoconjugados).
- Síndrome de escape capilar (sobre todo con las inmunotoxinas).
- Dolor en la zona tumoral.
- Hipertensión, episodios de sangrado y fenómenos tromboembólicos.
- Toxicidad cutánea (rush, dermatitis acneiforme, etc.).
- Toxicidad propia de la infusión de proteínas extrañas (fiebre, escalofríos, prurito, astenia, etc.).

Los AcMo forman parte del tratamiento actual de la leucemia linfática crónica, de los linfomas de estirpe B, del cáncer de mama y del cáncer colorrectal, pero son muchos otros los tumores en los que están en fases avanzadas de su desarrollo clínico. Otros tumores hematológicos (enfermedad de Hodgkin, linfomas cutáneos T, leucemias, etc.) y tumores sólidos (cáncer de ovario, cabeza y cuello, etc.) pronto vendrán a sumarse a la lista de neoplasias en las que los AcMo va a jugar un papel importante.

Rituximab (Mabthera®), trastuzumab (Herceptin®) y alemtuzumab-Campath-1H (Mabcampath®) ya están comercializados en nuestro país; cetuximab (Erbix®) e ibritumomab (Zevalin®), ya han sido aprobados por las agencias reguladoras en Europa y EE.UU.; bevacizumab-rhuMAb-VEGF (Avastin®) va a ser aprobado

en breve y se anuncian otros muchos AcMo para el futuro inmediato.

Por lo tanto y aunque desconocemos todavía algunos aspectos y la investigación clínica continúa, podemos decir que los AcMo son ya una nueva y prometedora realidad terapéutica contra el cáncer.

Anticuerpos monoclonales anti-CD20 en linfomas

J. GARCÍA-CONDE

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Centro Superior de Alta Tecnología (CSAT). Valencia

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales utilizados en síndromes linfoproliferativos B malignos pueden encontrarse en forma no conjugada y conjugada (Tabla I).

Diversos procesos tumorales de la línea linfoide B expresan CD20 con mayor o menor intensidad (Fig. 1). Por otra parte procesos de base autoinmune como la PTI y la anemia hemolítica autoinmune dependen de un mecanismo patogénico en el que interviene la línea B linfoide.

TABLA I
 ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN LINFOMAS B

<i>No conjugados</i>				
<i>Anticuerpo</i>	<i>Antígeno</i>	<i>Registrado</i>		
Rituximab	CD20	Registrado		
Alemtuzumab	CD52	Registrado		
Epratuzumab	CD22	?		
Apolizumab (Hu1D10)	HLA-DR	Fase I/II		
Galiximab (IDEC-114)	CD80	Fase I/II		
Lumiliximab (IDEC-152)	CD23	Fase I		
hA20	CD20	Fase I		
Bevazizumab	VEG-F	Fase II		
<i>Conjugados</i>				
<i>Denominación</i>	<i>Compuesto radioactivo</i>	<i>Energía emitida</i>	<i>Vida media</i>	<i>Antígeno</i>
⁹⁰ Y Ibritumomab	⁹⁰ Y	Beta	64 h	CD 20
Tiuxetan (Zevalin)		2.3 MeV		CD 20
¹³¹ I Tositumomab (Bexxar)	¹³¹ I	myna	192 h	
		0.36 MeV		
		Beta 0.6 MeV		

BIOLOGÍA DEL ANTICUERPO NO CONJUGADO ANTI-CD20 RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado, fusión de dominios variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo murino y cadena ligera K de anticuerpo humano IgG1.

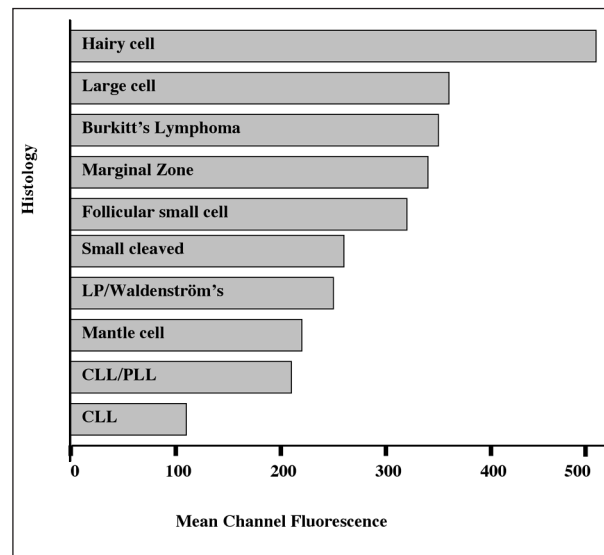


Fig. 1. Expresión CD20 en linfoma de células B.

Actúa por un doble efecto, mediante apoptosis dependiente de complemento y de ADCC o anticuerpo dependiente de toxicidad celular y por un mecanismo de tipo "vacuna".

Hay varias citocinas como IFN α , GM-CSF, IL-4 y TNF α que aumentan la expresión de CD20 y la actividad de rituximab.

La asociación de CD20 y tirosin-kinasa hace que los efectos de rituximab puedan depender de esta sustancia.

El CD20 tiene un papel importante relacionado con el flujo de Ca⁺⁺ a través de la membrana. El anticuerpo anti-CD20 puede regular el ciclo celular y puede inducir expresión de MHCII o adhesión de moléculas.

Rituximab induce apoptosis activando caspasas. Las señales que inducen apoptosis son: familia bcl-2 con activación de caspasa 9 (acción mitocondrial) y por vía del receptor de muerte celular como Fas, TNF relacionado con apoptosis inductor de ligando (TRAIL) y TNF, así como la implicación de las caspasas 8 y 9 que reducen la caspasa 3, ello conduce a la apoptosis.

Rituximab tiene efecto sinérgico con fármacos como doxorubicina, cisplatino, dexametasona, fludarabina o

retinoides. Rituximab reduce IL-10 y esta promueve la expresión de bcl-2 que facilita el estímulo apoptótico al encontrarse reducido.

La acción de rituximab se realiza por inducción de CDC. Esta actividad es mayor en linfoma folicular y linfoma del manto que en LLC-B.

La activación del complemento es un prerrequisito para la actividad de rituximab. La eficacia de este fármaco es nula en el ratón deficiente en C1q cuando se administran células de linfoma. Las proteínas más importantes reguladoras de C' son CD55 y CD59 que aceleran la inactivación de CD3, CD5 y CD46. Los efectos adversos de rituximab se producen por la liberación de citocinas y por la propia acción del C'.

Rituximab presenta una diana en los receptores Fcγ. La unión de IgG con antígenos celulares permite el reclutamiento de células NK y macrófagos que presentan receptores Fc. Por este mecanismo rituximab induce citotoxicidad ADCC y es la forma más activa en el linfoma folicular. Las citocinas IL-2, IL-12, IFNα, GM-CSF y G-CSF aumentan el mecanismo de fagocitosis ADCC inducido por células NK. En ensayos clínicos se ha observado correlación entre número de células NK y tratamiento con rituximab + IL-2. La IL-2 aumenta la actividad de células NK e induce IFNγ.

Se sugiere que el genotipo FCGR3A interviene en la farmacocinética de rituximab.

La combinación rituximab e IFNγ parece eficaz en LNH, así como con IFNα.

En ambos casos las respuestas son similares a las obtenidas con rituximab aunque el IFNα prolonga la SLR.

La combinación de GM-CSF (diferenciación de monocitos) y rituximab en pacientes con LNH en recaída parece aumentar las respuestas que obtiene rituximab.

En tratamientos con altas dosis de quimioterapia y trasplante, el periodo después del procedimiento se asocia con elevación de células NK y es el momento adecuado para administrar rituximab.

El tratamiento con corticoides aumenta la apoptosis pero reduce el mecanismo ADCC que es el más activo en el linfoma folicular.

Rituximab tiene un efecto rápido mediante mecanismos CDC y ADCC. Actúa también en varios meses mediante la presentación de péptidos derivados de linfoma sobre células dendríticas, permitiendo una respuesta específica citotóxica T. Es factible que el efecto rituximab con complemento (CDC, ADCC) se realice con una cierta rapidez, sin embargo la interacción FcR (célula efectora), Fc (inmunoglobulina) requieren un tiempo más prolongado. Este efecto tipo "vacuna" tiene mayor eficacia en función del tipo de linfoma, de la farmacocinética del fármaco y de la reacción con la inmunidad del huésped (Tabla II).

ANTICUERPOS ANTI-CD20 EN LINFOMAS

Los linfomas en los que rituximab tiene eficacia terapéutica se incluyen en la tabla III.

TABLA II

MECANISMOS DE ACTIVIDAD DE RITUXIMAB	
Aumento de apoptosis	Quimioterapia (CDDC, FAMP) Glucocorticoides
Aumento de la expresión de CD20	TNFα, IFNα, GM-CSF, IL-4
Aumento de la citotoxicidad	Citocinas: IL-2, IFNα, -IL-12, GM-CSF, G-CSF Aumento de la afinidad Fc-FcγR
Aumento de la actividad del complemento	Aumento de afinidad Fc-C19 Anticuerpos biespecíficos (anti-CD59/CD20)
Modificación del anticuerpo monoclonal	Mutagénesis Modificación de la glicosilación
Otros	Aumento de la exposición a rituximab Tratamiento de mantenimiento

TABLA III

EFICACIA DE RITUXIMAB EN LINFOMAS	
Linfoma folicular	
Linfoma del manto	
Leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico	
Linfoma difuso de células grandes	
Linfoma Burkitt	
Linfoma marginal	
Linfadenopatía angioinmunoblástica	

TABLA IV

RITUXIMAB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA	
Linfoma folicular:	CHOP + rituximab
Leucemia linfática crónica:	FC + rituximab
Linfoma del manto y linfoma Burkitt:	HyperCVAD/ AM + rituximab
Linfoma difuso de células grandes:	CHOP o hyper- CVAD + rituximab

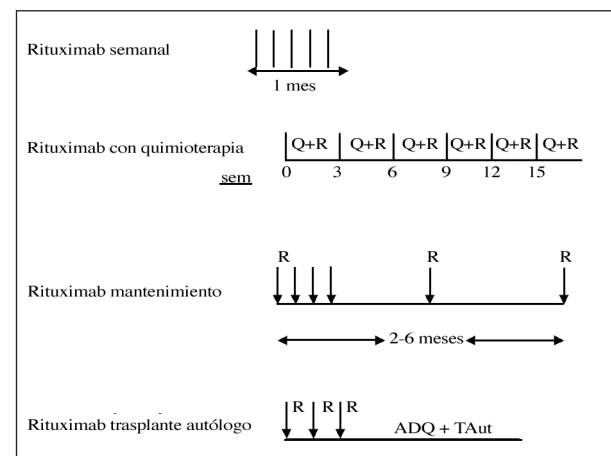


Fig. 2. Esquemas de tratamiento con rituximab.

En la mayoría de estos linfomas, rituximab se utiliza asociado a quimioterapia y se administra como primera línea de tratamiento (Tabla IV). Los radioinmunoconjugados tienen indicación diferente y su utilización se extiende a tratamientos en recaídas, resistencias y trans-

formaciones, consolidación del tratamiento inicial y asociado a dosis elevadas de quimioterapia y trasplante autólogo.

Los esquemas de tratamiento se expresan en la figura 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve Rituximab efficacy. *Blood* 2004; 104: 2365-642.
- Hoerr AL, Gao F, Hidalgo J, Tiwari D, Blum KA, Mathews V, et al. Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4561-6.
- Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with Rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4659-64.
- Howard OM, Gribben JG, Neuberger D, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ, Shipp MA. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1288-94.
- Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94: 2217-24.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilmsn P, et al. Phase II study of Rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-97.
- Hainsworth JD, Litchy S, Burris III HA, Scullin DC, Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1-4267.
- Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann R, Bradof JE, Greco A. Single-agent Rituximab as first line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1746-51.
- Ghielmini M, Hsu Schmitz S, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey M F, et al. Effect of single-agent Rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the swiss group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005.
- Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, Soverini S, Zaja F, De Renzo A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without Rituximab versus CHOP with and without Rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654-61.
- Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, Reed JC. The mechanism of tumor cell clearance by Rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* 2002; 99: 1038-43.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
- Ekstrand BC, Lucas JB, Honwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-9.
- Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101-6.
- Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, Carlotti E, Arcaini L, Bacarani M, et al. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. *Blood* 2002; 99: 856-62.
- Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with Rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from cancer and leukemia group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6-14.
- Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emili JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279-84.
- Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777-83.
- Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-8.
- Ghielmini M, Hsu Schmitz S, Cogliatti S, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
- Kaufmann H, Raderer M, Wöhler S, Püspök A, Bankier A, Zielinski C, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapse/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 2269-71.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of Rituximab to a combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. *Blood* 2004; 104: 3064-71.
- Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of Rituximab to Fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49-53.

26. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with Rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2327-33.
27. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulation blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 1999; 17: 791-51.
28. Foran JM, Rohatiner A, Cunnigham D, Popescu R, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of Rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 317-24.
29. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101: 391-8.
30. Vose JM, Bierman PJ, Enke C, Hankins J, Bociek G, Lynch JC, Armitage JO. Phase I trial of Iodine-131 Tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23.
31. Davies AJ, Rohatiner AZS, Howell S, Britton KE, Owens SE, Micallef IN, et al. Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1469-79.
32. Gregory SA. Selecting patients for treatment with 90Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). *Semin Oncol* 2003; 30: 17-22.
33. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy versus Rituximab Immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-63.
34. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy in patients with Rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-9.
35. Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, Goris M. Efficacy and safety of Tositumomab and Iodine-131 Tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after Rituximab. *J Clin Oncol* 2005; 23.

Anticuerpos monoclonales frente al HER2-neu en el cáncer de mama. Su lugar en el tratamiento adyuvante

E. ALBA

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

En este capítulo se abordará la situación actual del empleo de la terapia adyuvante con trastuzumab, los estudios que justifican su uso en esta situación, y posteriormente, se destacarán los estudios en marcha en el contexto del tratamiento adyuvante.

VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO DE HER2-NEU

En 1987, Slamon y cols. examinaron muestras de tumor de 86 pacientes con ganglios positivos y encontraron que la sobreamplificación del gen HER2 fue un importante factor pronóstico desfavorable independiente. En 1989, el mismo grupo analiza un total de 668 muestras de cáncer de mama, 526 de las cuales tenían suficiente información clínica para examinar la relación existente entre la expresión del HER2 y la supervivencia. De 345 ganglios positivos de las pacientes, el 27% tenían el gen HER2 amplificado, siendo este un factor predictivo desfavorable en cuanto a tiempo libre de enfermedad y supervivencia global en un análisis multivariante ($p = 0,006$ y $0,045$ respectivamente) y este era superior a todos los demás factores pronóstico excepto el estado ganglionar. En este estudio inicial no se había encontrado asociación entre la amplificación de genes y la evolución en 181 pacientes ganglios negativos (1). En una serie retrospectiva de 1.506 pacientes de *Ludwig International Breast Cancer Study Group*, la sobre-expresión del HER2 fue de nuevo encontrada como un pronóstico significativo en pacientes con ganglios positivos pero no en pacientes con ganglios negativos con cáncer de mama (2). Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la amplificación del gen HER2 es factor pronóstico independiente incluso en pacientes con ganglios negativos (3-5).

En el metaanálisis publicado por De Laurentis (6) se comprueba cómo la sobre-expresión de HER2 constituye un predictor de resistencia tumoral al tamoxifeno (*odds ratio* de 2,46, estadísticamente significativo). Igualmente en un estudio neoadyuvante con terapia endocrina en el que se utiliza letrozol frente a tamoxifeno se objetiva una mejor respuesta al letrozol frente al tamoxifeno en un pequeño grupo de pacientes con tumores con HER-1- y/o HER2 positivo y receptores estrogénicos (RE) positivos (15/17 en el 88% comparado con 4/19, 21%, $p = 0,004$) (7).

Por lo que respecta al tratamiento quimioterápico, aunque controvertido, sugieren que las antraciclinas pueden ser más efectivas que los esquemas de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoracilo (CMF) para pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión del HER2 (8,9). Además parece ser que este beneficio sólo se objetiva cuando las antraciclinas se administran a dosis plenas (10-12). Por lo que respecta a los estudios en enfermedad metastásica o neoadyuvancia, ningún estudio ha mostrado diferencias significativas (13). En cuanto a la resistencia o sensibilidad a taxanos en pacientes con sobre-expresión de HER2, los pocos estudios disponibles publicados lo son en enfermedad localmente avanzada o metastásica. En este aspecto existen dos estudios que muestran una mayor sensibilidad de estas pacientes a las pautas que incluyen taxanos (14,15), aunque estos datos no son corroborados por otros autores (16,17). Un estudio publicado por Colomer y cols. muestra igualmente cómo niveles elevados de la fracción soluble de HER2 se correlacionan con menores índices de respuesta (18). Por último, un estudio randomizado que asigna a las pacientes a recibir una pauta de quimioterapia preoperatoria tipo EC o ET, comprueba cómo las pacientes con erb-B2 positivo tienen unos índices de respuesta superiores cuando son tratadas con la pauta que incluye paclitaxel (19).

QUIMIOTERAPIA MÁS TRASTUZUMAB EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

En el ensayo seminal en el que se demostró la utilidad del trastuzumab en el cáncer de mama metastásico, las pacientes elegibles fueron randomizadas a recibir sólo quimioterapia o quimioterapia más trastuzumab como tratamiento inicial para el cáncer de mama metastásico. El régimen de quimioterapia consistía en AC para pacientes que no habían recibido antraciclinas en adyuvancia, y paclitaxel para aquellos que habían recibido antraciclinas en adyuvancia. El ensayo permitía a los pacientes que habían progresado durante la quimioterapia a recibir únicamente trastuzumab. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, el tiempo a la progresión para las pacientes que habían recibido tanto trastuzumab más quimioterapia fue de 7,4 meses, en

comparación con los 4,6 meses para las pacientes que habían recibido solamente quimioterapia. La tasa total de respuesta y la duración de la respuesta fue también mayor en las pacientes que habían recibido la combinación de tratamiento. La adición de trastuzumab al paclitaxel incrementó la tasa de respuesta de un 17 a un 41% y la duración mediana de respuesta de 4,5 a 10,5 meses. La adición de trastuzumab a un régimen con antraciclinas incrementó la tasa de respuesta de un 42 a un 56% y la duración mediana de respuestas de 6,7 a 9,1 meses en comparación con la quimioterapia sola. Agrupando las dos poblaciones de pacientes, la supervivencia global fue significativamente mayor con la adición de trastuzumab a la quimioterapia, pasando de 20,3 a 25,1 meses ($p = 0,046$) (20).

Estos primeros ensayos clínicos con trastuzumab informaron de numerosos efectos adversos cardíacos serios, especialmente en pacientes que estuvieron recibiendo quimioterapia concomitante (21). Esto incitó a un análisis retrospectivo más profundo de los efectos cardíacos a través de estos ensayos para determinar la incidencia y severidad del fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía y/o la disminución de la fracción de eyección. La mayor incidencia se vio en pacientes que habían recibido simultáneamente antraciclinas (19%) contra una incidencia global del 3% en todos los demás pacientes. En el estudio previo fase II, había un 5% de pacientes con toxicidad cardíaca significativa, aunque el 96% de estos pacientes recibieron antraciclinas previas. La incidencia de efectos cardíacos en pacientes tratados sólo con paclitaxel o paclitaxel más trastuzumab fue un 1 y 4%, respectivamente ($p = NS$).

TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

Existen actualmente varios estudios randomizados en marcha que exploran la tolerabilidad y eficacia de la incorporación de trastuzumab a distintas pautas de adyuvancia. De los estudios efectuados en enfermedad avanzada se desprende que los beneficios de la terapia con trastuzumab incrementan cuando se da de forma precoz en el curso del tratamiento, hecho que justifica su uso en pautas de adyuvancia. De estos ensayos, evidentemente todavía es imposible sacar conclusiones en cuanto a supervivencia o tiempo libre de progresión, pero sí podemos sacar los primeros datos de toxicidad.

El estudio NSAPB31, es un estudio en el cual las pacientes tras ser intervenidas y recibir una pauta de AC x 4 son randomizadas a recibir un tratamiento con paclitaxel sólo cada tres semanas x 4, frente un brazo en el que se administra paclitaxel cada 3 semanas x 4 asociado a trastuzumab. Disponemos de datos del primer estudio intermedio de toxicidad comprobando cómo la toxicidad de paclitaxel más trastuzumab no difiere sustancialmente de la de paclitaxel. Por lo que respecta al análisis de la toxicidad cardíaca, se prevén hacer análisis intermedios después de 200, 300 y 500 pacientes tratados y con al menos 6 meses de seguimiento tras iniciar el tratamiento con trastuzumab. En el primer análisis

intermedio de seguridad cardiotóxica revisado por el Comité de Monitorización de Datos permanece en los límites aceptables.

En el estudio del Intergroup N9831, en pacientes operadas con carcinoma de mama, se les administra un tratamiento quimioterápico adyuvante AC x 4 seguido de paclitaxel semanal x 12 seguido después de trastuzumab, y el tercer grupo, paclitaxel semanal x 12 más trastuzumab desde el principio. Este estudio ha sido especialmente interesante debido a que el brazo que combinaba trastuzumab y paclitaxel desde el inicio fue suspendido debido a algunos eventos cardiotóxicos. Sin embargo fue posteriormente reabierto después de los resultados del primer análisis intermedio publicados en julio de 2002 y actualmente el reclutamiento continúa.

El estudio HERA está concebido de tal manera que una vez finalizado el tratamiento adyuvante quimio y/o radioterápico, las pacientes con sobre-expresión de HER2 son randomizadas a observación, trastuzumab cada 3 semanas durante doce meses y un brazo de trastuzumab cada 3 semanas durante 24 meses. Este estudio HERA es interesante porque investiga el papel del trastuzumab independientemente del régimen de quimioterapia, investiga el tratamiento con trastuzumab durante dos años e investiga el uso de un esquema trisemanal desde el principio.

En el otro gran estudio, BCIRG 006, existen tres brazos, dos de ellos en los que se emplea la secuencia de cuatro ciclos de AC seguido de docetaxel, con o sin trastuzumab administrado cada tres semanas, y un brazo que desde el inicio se administra la pauta de docetaxel más carboplatino o cisplatino cada tres semanas, asociado a trastuzumab. El empleo de la pauta de sales de platino asociada a docetaxel tiene su base en un estudio previo fase II en el cual la combinación de paclitaxel y carboplatino ofrece una alta tasa de respuestas en pacientes con enfermedad metastásica. El estudio, activado en febrero del 2001, ofrece además la particularidad de comparar este brazo sin antraciclinas frente a la combinación de docetaxel con una pauta de AC.

Para finalizar, comentar otros dos estudios adyuvantes con trastuzumab, uno de ellos muy interesante, el estudio ECOG E2198, en el cual 238 pacientes sin antraciclinas son randomizados a recibir primero paclitaxel más herceptín o no, y después seguido de una asociación de AC seguido de trastuzumab o AC seguido de observación. El objetivo de este estudio es asegurar la incidencia de cardiotoxicidad en la asociación con trastuzumab y paclitaxel. De los datos preeliminares, 8 pacientes experimentaron cardiotoxicidad grado 3-4 después de paclitaxel y trastuzumab y un solo paciente experimentó insuficiencia cardíaca congestiva sintomática.

El otro estudio interesante es el PAC04, en el cual existe una primera randomización en la que se compara una pauta FEC frente a ED y posteriormente existe una segunda randomización en el cual los 520 pacientes HER2 positivos son randomizados a un año de trastuzumab (monoterapia), frente a observación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 244: 707-12.
2. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price NK, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 1049-56.
3. Seshadri R, Fergair FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11: 1936-42.
4. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2894-904.
5. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.
6. De Laurentis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A Meta-analysis of the interaction between Her2 and the response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 78a. Abs 300.
7. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3808-16.
8. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
9. Miles DW, Harris WH, Gillett OE. Effect of c-erbB-2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant CMF. *Int J Cancer* 1999; 84: 354-9.
10. Muss HB, Thor A, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and s-phase activity predict response to adjuvant therapy in women with node positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
11. Thor A, Berry D, Budman D. erbB2, p53 and adjuvant therapy interactions in node positive breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1346-60.
12. Petit T, Bovel C, Ghnassia JP, et al. Chemotherapy response of breast cancer depends on Her-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1577-81.
13. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2: a "predictive factor" ready to use in the daily management of breast cancer patients? *European Journal of Cancer* 2000; 36: 1755-61.
14. Volm MD, Herman Y, Symmans WF, et al. Her2 status predicts response to preoperative paclitaxel in patients with breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 104a (abstr).
15. Seidman A, Baselga J, Yao T-J, et al. HER-2/neu overexpression and clinical taxane sensitivity: a multivariate analysis in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 104a (abstr).
16. Stender M, Neuberger D, Wood W, et al. Correlation of circulating c-erbB-2 extracellular domain (HER-2), with clinical outcome in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 154 (abstr).
17. Sjostrom J, Collan J, von Boguslawski K, et al. C-erbB-2 expression does not predict response to docetaxel or sequential methotrexate and 5-fluoracil in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 535-42.
18. Colomer R, Llombart A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel and gemcitabine in advanced breast cancer. Phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004; 15: 201-6.
19. Konecny G, Thomssen M, Pegram M. HER-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 23a (abstr).
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2004; 344: 783-92.
21. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab: primary toxicity, synergistic or sequential stress or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999; 26 (Supl. 12): 96-101.

Anticuerpos monoclonales frente al VEGF en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

A. CERVANTES RUIPÉREZ, I. CHIRIVELLA GONZÁLEZ, E. RODRÍGUEZ BRAUN

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

LA IMPORTANCIA DE VEGF COMO DIANA TERAPÉUTICA

Hace más de un siglo que se conoce que el crecimiento tumoral requiere una red vascular bien desarrollada. Sin embargo, no fue hasta el final de la década de los sesenta cuando se confirmó que la angiogénesis tumoral podía estar mediada por una serie de factores difusibles producidos por células tumorales. La hipótesis de que una estrategia antiangiogénica podría ser utilizada como un tratamiento antitumoral eficaz fue planteada por primera vez por Judah Folkman en 1971, y a partir de este momento se centran sus esfuerzos en la búsqueda y aislamiento de un factor de crecimiento angiogénico tumoral. El descubrimiento de potentes mitógenos de células endoteliales y factores proangiogénicos como los factores de crecimiento de fibroblastos ácido y básico, estimuló el desarrollo de esta área de investigación, aunque la importancia de tales factores como dianas terapéuticas fue puesta en duda.

Hoy sabemos que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es uno de los reguladores críticos de la angiogénesis (1). Además, el papel de la familia de genes de VEGF en la regulación de la angiogénesis ha sido extensamente definido (Tabla I). La familia VEGF incluye al prototipo de VEGF-A, al factor de crecimiento placentario PIGF y a los VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. La formación y la maduración de las paredes vasculares es un proceso complejo que depende de la coordinación de acciones de las angiopoyetinas, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-B) y de otros factores de crecimiento. VEGF-A regula un paso limitante en el crecimiento de los vasos normales y patológicos, mientras que los VEGF-C y VEGF-D intervienen en la angiogénesis linfática. Además de promover el crecimiento de las células endoteliales derivadas de las arterias, venas y linfáticos, el VEGF aumenta la permeabilidad vascular. De esta propiedad deriva su importante papel en la inflamación y en otras condiciones patológicas. Se conocen dos tipos de receptores tirosina-kinasa de VEGF el VEGFR1 y el VEGFR2. Sin embargo, el mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y de aumento de la permeabilidad vascular es el VEGFR2.

Estudios de hibridación *in situ* han comprobado la expresión de mRNA de VEGF en distintos tumores humanos, tales como cáncer de colon, mama, pulmón,

TABLA I

RESUMEN DE LAS ACCIONES DE VEGF SOBRE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

Función	Mecanismo
Proliferación	Activación de MAP kinasas
Permeabilidad	Organelas vesicovasculares, fenestraciones endoteliales, apertura de uniones entre células endoteliales adyacentes
Invasión	Inducción de metaloproteinasas, activador del plasminógeno tipo urokinasas (uPA), receptor de uPA, activador del plasminógeno tisular
Migración	Activación de FAK, p28 y óxido nítrico
Supervivencia	Inducción de bcl-2, PI3K/Akt, A1, survivina, XIAP, o FAK Inhibición de caspasas
Activación	Sobre-regulación de la expresión de integrinas Alteración del citoesqueleto

ovario y renal. Sin embargo, la expresión de VEGF varía no sólo de tumor a tumor, sino también dentro del mismo tipo tumoral. Por ejemplo, en el glioblastoma multiforme la expresión de VEGF se concentra más junto a las áreas más necróticas. Por otra parte, aunque las células tumorales son la fuente fundamental de producción de VEGF, las células del estroma asociado al tumor también lo producen.

Reconocer a la vía de VEGF como un mecanismo clave en la regulación de la angiogénesis ha llevado a un interés considerable en la investigación de su potencial terapéutico en Oncología. La administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF humano es capaz de inhibir sustancialmente el crecimiento de líneas celulares tumorales humanas implantadas en ratones atímicos, aunque no pueden suprimir completamente su crecimiento. Distintos estudios han mostrado que la adición de tratamientos antiangiogéni-

cos a quimioterapia o radioterapia puede resultar en una eficacia mayor que cada uno de los tratamientos por separado, aunque el mecanismo por el que se produce ese efecto potenciador no es conocido.

El objetivo inicial de la terapia antiangiogénica era impedir el crecimiento vascular de los tumores, y de ese modo inhibir su capacidad de alcanzar un cierto tamaño. De algún modo se predecía que su efecto podría ser simplemente citostático. Sin embargo, múltiples estudios preclínicos han demostrado regresiones tumorales después de tratamientos con inhibidores de VEGF o sus receptores (2). También estudios fase II de estos compuestos han mostrado respuestas tumorales objetivas, aunque su frecuencia es modesta y apenas sobrepasa el 10%. Por ello parece importante la adición de la terapia citotóxica convencional, que ejercería su efecto directamente sobre células neoplásicas con alta capacidad proliferativa, aumentando la tasa de respuestas objetivas y optimizando de este modo el beneficio clínico. Tal hipótesis ha sido validada en la práctica clínica en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

EL DESARROLLO CLÍNICO DE BEVACIZUMAB

En 1997 se consiguió la humanización del anticuerpo monoclonal murino anti-VEGF A.4.6.1, a fin de eliminar la inmunogenicidad del componente murino y facilitar su uso como tratamiento en humanos. Tal anticuerpo monoclonal humanizado, conocido como bevacizumab, se une al VEGF con una constante de afinidad muy similar al anticuerpo original. Además, se liga y neutraliza todas las isoformas del VEGF-A humano y sus fragmentos con actividad proteolítica. Sin embargo, no es capaz de neutralizar otros miembros de la familia VEGF, tales como VEGF-B o VEGF-C. La semivida terminal de bevacizumab oscila entre 17 y 21 días. Por otra parte, como consecuencia de su adecuada humanización, no se han detectado anticuerpos humanos anti-bevacizumab tras su administración en pacientes.

Tras su humanización, se iniciaron también en 1997 los ensayos clínicos en fase I, que demostraron que bevacizumab administrado solo era un compuesto relativamente no tóxico y que en general no incrementaba significativamente la toxicidad asociada a la quimioterapia. Se administraron hasta 50 mg/kg de bevacizumab sin efectos tóxicos significativos. Posteriormente en 1998 se pusieron en marcha 5 estudios fase II: en tres de

ellos como agente único frente a cáncer de próstata hormono-refractario, en cáncer renal en progresión tras interleukina-2 y en cáncer de mama avanzado, y en otros dos combinado con quimioterapia en cáncer de colon avanzado y en carcinoma no microcítico de pulmón. Por su interés y por las limitaciones de esta revisión, los comentarios se circunscribirán a los estudios relativos a cáncer colorrectal.

BEVACIZUMABEN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON AVANZADO

Un estudio clínico con tan sólo seis pacientes con cáncer de recto localmente avanzado ha permitido demostrar la eficacia antiangiogénica de bevacizumab en la clínica. El tratamiento consistía en la administración de bevacizumab a razón de 5 mg/kg, seguido dos semanas después de 5-fluorouracilo, bevacizumab y radioterapia pélvica, para proceder a la resección quirúrgica siete semanas después de acabar dicho tratamiento (3). Para comprender mejor los efectos de la primera administración del anticuerpo monoclonal, doce días después se realizaron una serie de medidas que mostraron que el tratamiento era capaz de inducir una disminución de la perfusión vascular y del volumen vascular, así como de la densidad microvascular y de la presión de los fluidos intersticiales. También se producía una reducción significativa del número de células endoteliales circulantes y de sus progenitores, y un aumento de la fracción de los vasos cubiertos con pericitos. Todo ello indica que, en este modelo humano, bevacizumab afecta significativamente a una serie de parámetros relacionados con su potencial inhibidor de la angiogénesis.

Dos ensayos clínicos randomizados, el primero en fase II (4) y el segundo en fase III (5), que han sido publicados en su forma final, nos orientan sobre el papel de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de colon avanzado. El primero de los estudios consiste en un ensayo fase II diseñado en 1998 en el que 104 pacientes con cáncer de colon avanzado son randomizados entre tres opciones. La opción de tratamiento control consiste en el tratamiento estándar al uso con 5-FU y leucovorín, mientras que las otras dos opciones experimentales consistían en la adición de bevacizumab a razón de 5 *versus* 10 mg/kg cada dos semanas. Los resultados del estudio se detallan en la tabla II. En resumen, la adición de bevacizumab suponía un incremento en la tasa de res-

TABLA II

RESULTADOS DE EFICACIA DE UN ESTUDIO FASE II RANDOMIZADO DE FU+LEUCOVORÍN ± BEVACIZUMAB EN CÁNCER DE COLON AVANZADO (Ref. 4)

Parámetro	Grupo control 5-FU+leucovorín (n = 36)	5-FU+leucovorín + bevacizumab 5 mg/kg/2 semanas (n = 35)	5-FU+leucovorín + bevacizumab 10 mg/kg/2 semanas (n = 33)
Mediana de tiempo a la progresión (meses)	5,2	9,0	7,2
Tasa de respuestas objetivas (%)	17	40	24
Mediana de duración de la supervivencia (meses)	13,6	17,7	15,2

puestas y una prolongación en el tiempo a la progresión y en la supervivencia (4). Estos resultados estimularon el diseño y puesta a punto de otro estudio confirmatorio en fase III. Por otra parte, la aparición de hipertensión, proteinuria y la incidencia de fenómenos hemorrágicos y tromboembólicos, como toxicidad relacionada con el empleo de bevacizumab, planteó la necesidad de observar cuidadosamente estos acontecimientos.

En el ensayo fase III, 402 pacientes fueron randomizados entre una opción control con el esquema IFL más placebo, considerado como estándar en Estados Unidos en el momento en el que el estudio fue diseñado, y otra opción experimental en la que se consideraba la adición de bevacizumab a razón de 5 mg/kg cada 2 semanas. Los resultados de eficacia de este estudio se presentan en la tabla III. En ellos puede observarse un incremento significativo de la tasa de respuestas, una prolongación del tiempo a la progresión y un claro aumento en la supervivencia, indicando una importante contribución de bevacizumab a la mejora de los resultados del tratamiento convencional (5). Por otra parte la adición de bevacizumab suponía un incremento en el 10% de los efectos tóxicos considerados como grado 3 ó 4, que pasaban del 74% con placebo al 84,9 con bevacizumab. La hipertensión grado 3 se apreció en el 2,3% de los pacientes que recibieron placebo, frente al 11% de los que recibieron bevacizumab. Sin embargo, la incidencia de fenómenos tromboembólicos o proteinuria no fue diferente entre los dos brazos del ensayo.

Sin embargo, la quimioterapia estándar del cáncer colorrectal avanzado ha cambiado también considerablemente. La introducción de oxaliplatino con esquemas de perfusión continua de 5-FU es considerada tanto en Europa como en Estados Unidos un tratamiento superior a IFL. Por otra parte, la inclusión de capecitabina a los esquemas de poliquimioterapia de primera línea del cáncer de colon es objeto de gran interés por sus consideraciones prácticas y de comodidad para los pacientes. La adición de bevacizumab a esquemas de quimioterapia con oxaliplatino más 5-FU ha sido objeto de estudios clínicos randomizados tanto en primera

como en segunda línea y los resultados de algunos de esos ensayos estarán disponibles en breve.

La introducción de un nuevo fármaco con una eficacia bien establecida en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, a la vez que significa un paso adelante, plantea nuevas preguntas y requiere por parte de los oncólogos médicos una actitud abierta al aprendizaje y a la reflexión. El conjunto de proyectos de investigación clínica que ya se encuentran en marcha es ambicioso y responderá muchas cuestiones, desde la asociación óptima de quimioterapia de primera línea con bevacizumab, hasta su papel asociado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante postquirúrgico del cáncer de colon.

OTRAS TERAPIAS ANTIANGIÓGENICAS EN FASE DE DESARROLLO

Tras reconocer la vía del EGFR como un sistema esencial en la regulación de la angiogénesis, se han desarrollado en modelos experimentales una serie de estrategias antiangiogénicas que derivan en tratamientos antitumorales actualmente en fase de investigación preclínica o clínica. Las vías desarrolladas incluyen anticuerpos neutralizantes frente a VEGF o a sus receptores (VEGFR), híbridos solubles de receptores, inhibidores de tirosina kinasa de receptores VEGFR. Varias de las pequeñas moléculas que actúan como inhibidores de tirosina kinasa intervienen selectivamente sobre VEGFR-2, mientras que otros inhiben también otros VEGFR o incluso otros receptores con actividad tirosina kinasa como los de EGFR, PDGFR- α o β , c-kit, Flt-3 y b-FGF. La tabla IV resume los tipos de fármacos inhibidores de la angiogénesis que en la actualidad se hallan en fase de desarrollo clínico.

PERSPECTIVAS FUTURAS

En los últimos años se ha producido un progreso continuo en la identificación y caracterización de nue-

TABLA III
RESULTADOS DE EFICACIA DE UN ESTUDIO FASE III RANDOMIZADO DE IRINOTECAN+FU+LEUCOVORÍN (IFL) ± BEVACIZUMAB EN CÁNCER DE COLON AVANZADO (Ref. 5)

Parámetro	IFL+placebo (n = 411)	IFL+bevacizumab (n = 402)	p
Supervivencia mediana (meses)	15,6	20,3	< 0,001
HR de muerte		0,66	
Tasa de supervivencia a 1 año	63,4%	74,3%	< 0,001
Mediana de supervivencia sin progresión (meses)	6,2	10,6	< 0,001
HR de progresión		0,54	
Tasa de respuestas objetivas (%)	34,8	44,8	0,004
Respuestas completas	2,2	3,7	
Respuestas parciales	32,6	41,0	
Mediana de duración de respuesta	7,1	10,4	0,001
HR de respuesta		0,62	

TABLA IV

INHIBIDORES DE VEGF/VEGFR EN FASE DE DESARROLLO

<i>Agente</i>	<i>Clase</i>	<i>Diana</i>	<i>Compañía</i>
Bevacizumab	Ac monoclonal	VEGF-A	Genentech-Roche
IMC-1121B	Ac monoclonal	VEGFR-2	ImClone
CDP-791	Compuesto de dos fragmentos de anticuerpos distintos	VEGFR-2	Celltech
2C3	Ac monoclonal	VEGF-A	Peregrine
PTK-787	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2	Novartis
AEE788	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-2, EGFR	Novartis
ZD6474	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1, 2, 3, EGFR	Astra Zeneca
AZD2171	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2	Astra Zeneca
SU11248	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2, PDGFR	Pfizer
AG13925	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2	Pfizer
AG012736	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2	Pfizer
CEP-7055	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1, -2 y -3	Cephalon
CP-574,632	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1 y -2	Pfizer
VEGF-trap	Híbrido de receptor soluble	VEGF-A, PlGF	Aventis/Regeneron
GW786024	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1, -2 y -3	GlaxoSmithKline
Bay 93-4006	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1, -2 y PDGFR	Bayer/Onyx
AMG706	Inhibidor tirosina kinasa	VEGFR-1, -2 y -3	Amgen

vos ligandos y receptores de VEGF, así como sus funciones y mecanismos reguladores. A pesar de ello es importante mejorar nuestro conocimiento y comprensión de la familia VEGF-VEGFR y su papel en la angiogénesis. Muchas cuestiones no están resueltas. ¿Tienen algunos ligandos o receptores un papel más predominante que otros? De los ligandos y receptores que conocemos, ¿cuáles tienen un papel más importante para ser convertidos en dianas terapéuticas y cuáles deben ser evitados? ¿Cuál es la función de las células progenitoras endoteliales en la angiogénesis tumoral y cuál es su papel como marcador de la actividad angio-

génica? ¿Qué función tienen los receptores de VEGF en el crecimiento y diferenciación de las células tumorales? La definición mejor de la red entre ligandos y receptores de VEGF y un conocimiento mejor de la biología de este sistema producirá sin duda diversas aproximaciones de utilidad terapéutica en Oncología. La entrada de bevacizumab en el tratamiento de primera línea del cáncer de colon avanzado supone un paso adelante, pero no es quizá sino el inicio de una etapa, donde la estrategia antiangiogénica se incorpora de hecho como una opción llena de expectativas en el tratamiento médico del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev* 2004; 3: 391-400.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23 (in press).
3. Willet CG, Boucher E, Di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody Bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145-7.
4. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2335-42.

Anticuerpos monoclonales: ¿se están realizando los ensayos correctos? Perspectivas futuras

R. PALMERO, P. GASCÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

No hay duda de que los tratamientos anti-diana con anticuerpos monoclonales han causado un enorme impacto en el tratamiento oncológico tanto por su especificidad y eficacia como por su alto perfil de seguridad. La humanización de la estructura de los anticuerpos los rescató de un futuro incierto a finales de los ochenta y, sorprende que en la actualidad, más de un 25 por ciento de todos los agentes farmacológicos en desarrollo estén basados en anticuerpos. Hoy en día su utilización es ya una realidad para un buen número de tumores. Así tenemos ya en nuestro repertorio antitumoral al rituximab para linfomas no-Hodgkin, al alemtuzumab para la leucemia linfática crónica, al cetuximab para el tumor colorrectal, al bevacizumab para el tumor colorrectal y el carcinoma renal y al trastuzumab para el cáncer de mama (1-3).

Aunque sus respuestas en los distintos tumores, en monoterapia, son más bien modestas alrededor de un 10%, en combinación con los tratamientos estándar citotóxicos han demostrado que contribuyen a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global de los enfermos.

Sin embargo ante la pregunta que se nos formula de si se están realizando los ensayos correctos, la pregunta es ambivalente. Por un lado hemos conseguido unos resultados que han mejorado los tratamientos de que disponíamos y que han llevado a la aprobación de nuevos agentes pero, por otro lado y a pesar de ello, es posible que no estemos optimizando estos ensayos para contestar muchas de las preguntas que seguimos formulándonos, tales como: ¿es correcta la secuencia de la administración de los anticuerpos? ¿Su papel en la adyuvancia? ¿Su papel en la enfermedad residual? ¿Cómo podemos seleccionar a los pacientes respondedores? ¿Cuál es el mejor parámetro para medir la actividad biológica? ¿Es la respuesta en un ensayo fase II el parámetro más adecuado para valorar la eficacia de un anticuerpo? ¿Es la supervivencia el *endpoint* correcto en un tratamiento con AcMo?

LA IMPORTANCIA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La vida media de una inmunoglobulina humana es de unos 21 días. La vida de un AcMo modificado y desa-

rollado por ingeniería genética puede variar en un anticuerpo tipo quimera como el cetuximab entre 66 horas a 97 horas, mientras que para un anticuerpo humanizado como es el caso del bevacizumab a 20 días (11-50 días) con una ratio de acumulación de 2,8 cada dos semanas. Por tanto, el darlo semanalmente implica, lógicamente, que con cada administración se produce una acumulación de anticuerpo circulante. El diseño de los ensayos ha sido desde un inicio darlo conjuntamente con el tratamiento citotóxico y luego semanalmente o cada dos semanas. ¿Debemos replantearnos si esta sobresaturación de anticuerpo es necesaria? ¿es óptima? Aunque la apoptosis se postula como el más importante mecanismo de citotoxicidad para los AcMo *in vivo*, es cierto que poco o casi nada se menciona al sistema inmunológico, como brazo efector de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC). La sinergia en los estudios pre-clínicos entre el citotóxico y el anticuerpo favorecerían la vía de la apoptosis, ya que de lo contrario, la quimioterapia citotóxica disminuiría la efectividad de la ADCC, por afectar a los neutrófilos, monocitos y en particular a las células NK. Existe un trabajo muy interesante por Clynes y cols. al respecto (2). En un modelo murino, atímico modificado, los autores determinaron la contribución de las interacciones entre el dominio Fc y la célula efectora Fcγ Rs en las actividades *in vivo* de trastuzumab y 4D5 frente a carcinoma de mama humano que sobre-expresa p185/HER-2/neu (BT474M1). En el estudio se analizó el papel de Fcγ RIIB (inhibidor) y Fcγ RIII (activador) en la respuesta tumoral. En ratones deficientes de Fc, la reducción del cáncer de mama en los ratones pasó de un 90 y 96% ("wild") a un 29 y 44% (ratón deficiente de Fc) con respecto a trastuzumab o 4D5 respectivamente, implicando la importancia del fragmento en la capacidad antitumoral de los anticuerpos. En otro estudio paralelo, a una serie de ratones se administró el anticuerpo mutado en el fragmento Fc de la inmunoglobulina, con lo que retenía su afinidad al receptor p185HER2/neu pero perdía su capacidad de reclutamiento de células efectoras del sistema inmune. En estos experimentos se demostró que la alteración de la porción Fc del anticuerpo causaba tan sólo una reducción de los tumores de un 30% mientras que el anticuerpo no manipulado demostraba una reducción del 85%.

Con ello, se determinaba que el fragmento Fc de la molécula contribuía a un 55% de la citotoxicidad del anticuerpo. En otros experimentos parecidos, realizados en ratones con el AcMo C225 (3), se demostró que la fracción F(ab')₂ del anticuerpo sólo causaba el 50% de inhibición tumoral de la molécula intacta frente a la línea A431. En otras palabras la pérdida del fragmento Fc de la molécula de inmunoglobulina ocasionaba un 50% de su capacidad antitumoral. Todos estos datos nos inducen a pensar que el sistema inmunológico quizá sea o haya sido el gran ignorado en el diseño de ensayos clínicos con AcMo.

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES EN ENFERMEDAD MICROSCÓPICA

Está demostrado que el tratamiento con anticuerpos monoclonales (AcMo) no es eficiente en situaciones con gran cantidad de masa tumoral "*bulky*", en donde la penetración de los AcMo es muy dificultosa. De ahí que al menos desde el punto de vista teórico los AcMo deberían actuar de manera más eficiente en situaciones de poca enfermedad, enfermedad microscópica, enfermedad residual. La habilidad de los anticuerpos a explotar las diferencias antigénicas entre tejidos normales y malignos ofrece una serie de ventajas cuyos resultados ya se han traducido en respuestas clínicas. Sin embargo para la optimización del tratamiento con AcMo existe toda una serie de impedimentos biológicos que se deben tener en cuenta a la hora de diseñar futuros ensayos clínicos. Uno de los problemas más obvios es la dificultad de los AcMo de alcanzar su objetivo. La administración endovenosa de estos debe evitar una respuesta inmunológica del huésped, así como encontrarse a una distribución y expresión muy heterogénea de los antígenos de superficie en el tejido tumoral. Los AcMo son moléculas relativamente grandes y deben salvar toda una serie de barreras físicas, como puede ser la vasculatura endotelial del tumor, estrecha e irregular; la barrera de las propias células del estroma que rodean a las células tumorales; la importante presión intersticial que dificulta su difusión a través del tejido tumoral y, las barreras epiteliales (5). Así, el AcMo eclerolomab (Panorex[®]) contra la molécula de adhesión celular epitelial, aprobado en Alemania para enfermos con cáncer colorrectal estadio Dukes' C, ha demostrado ser más eficaz en el tratamiento de las micrometástasis y en la enfermedad residual que en el tratamiento de tumores con masas tumorales "*bulky*" (6,7). Tres estudios publicados hace ya más de diez años aportaban unas cifras preocupantes en cuanto a la cantidad de AcMo que alcanza la superficie de los tumores. Así en estudios con AcMo marcados con radioactividad se apreciaba que tan sólo una pequeña fracción de la dosis inyectada del anticuerpo, entre 0,01 a 0,1% por gramo de tumor, alcanzaba los antígenos diana de un determinado tumor (8-10). Se han postulado varias alternativas para vencer estos impedimentos anatómo-biológicos. Así se ha decidido administrar factores que aumenten la perfusión, la permeabilidad vascular, de agentes quimioterápicos y anticuerpos y así aumentar las

respuestas (5) como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-1, histamina, bradikina y leucotrieno B₄, entre otros muchos factores. También se han postulado estrategias que logren la relajación de la cohesión de las células del tumor como el AcMo anti E-cadherina para facilitar la difusión y penetración de los AcMo. Todas estas estrategias han demostrado ser eficaces en animales de experimentación con aumentos muy significativos tanto de la captación del anticuerpo, como de las respuestas a los tratamientos (5). Todos estos estudios sugieren que un escenario ideal para la eficacia de la actividad antitumoral de estos AcMo sea en la enfermedad microscópica, residual. De ahí, la lógica de los ensayos con AcMo que se vienen realizando actualmente en adyuvancia en distintas patologías.

NECESIDAD DE MARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

A pesar de la eficacia demostrada en varios ensayos clínicos por varios AcMo, en particular contra el EGFR, se ha visto que la respuesta no está asociada necesariamente a la expresión del receptor en la membrana de la célula tumoral. En el estudio BOND con cetuximab se vio que no existía ninguna correlación entre la intensidad de la expresión del EGFR o porcentaje de células expresando el receptor y la respuesta al tratamiento. Todo lo contrario que con el tratamiento con trastuzumab en donde las respuestas sólo se obtienen en aquellas mujeres con tres cruces de intensidad del receptor HER2. Estos hechos sugieren que obviamente no estamos analizando a los marcadores biológicos de respuesta. Se debe evaluar, ya se está haciendo de hecho en muchos ensayos clínicos actuales, el estado de la actividad del EGFR al inicio del tratamiento y las distintas proteínas de señalización de la vía EGFR intracitoplásmica antes y después de este.

Hay que diseñar los ensayos clínicos teniendo en consideración la búsqueda e identificación de marcadores predictivos no clínicos de respuesta. Aquí el papel de los estudios farmacodinámicos complementarios será crítico si queremos lograr el nivel de conocimientos necesario para poder identificar de manera predictiva a los respondedores de los no respondedores. Marcadores alternativos de respuesta: biomarcadores *downstream* de activación de señales, como la vía MAPK, tanto con biopsias a nivel tumoral como de algún otro tejido alternativo, como puede ser la piel en el caso del EGFR antes y después del tratamiento. Otras alternativas de futuro podrán ser la utilización de métodos de alta resolución (*high throughput*) como la proteómica y análisis de *microarrays* de expresión de cDNA para ayudarnos a la identificación y validación de marcadores de respuesta. Para que ello sea posible será necesario la introducción de estudios de perfiles transcripcionales en ensayos clínicos con gran número de enfermos (11). Recientemente se ha sugerido que los polimorfismos del EGFR pueden jugar un papel importante en la determinación de la respuesta a la terapia con AcMo anti-EGFR así como mutaciones en el receptor como ha sucedido en cáncer de pulmón con gefitinib.

¿CÓMO VALORAR CLÍNICAMENTE LOS TRATAMIENTOS
CON AcMo?

En el apartado anterior ya hemos mencionado que necesitamos parámetros predictivos de respuesta para evitar toxicidad o agentes innecesarios a nuestros enfermos, para aumentar la eficacia de los nuevos agentes mediante la selección de respondedores y para poder identificar poblaciones que requieran otro tipo de tratamiento. Pero ¿cómo valorar las respuestas? La inhibición de la diana molecular por un fármaco no implica necesariamente una respuesta biológica, mientras que si en estudios farmacodinámicos no se observa la inhibición de la diana, el fármaco por definición no debería funcionar y por tanto, se debería discontinuar su desarrollo clínico. Parece existir ya un consenso en que el mejor parámetro de evaluación de los nuevos agentes farmacológicos, entre ellos los AcMo, es el tiempo a la progresión (TTP) ya que la supervivencia es difícil de evaluar en enfermos politratados. El TTP nos da una visión más clara y con menos artefactos, sobre el efecto del fármaco. Muchos ensayos clínicos han sido ya diseñados, como el de bevacizumab, en mantener su administración hasta la progresión de la enfermedad. Obviamente, otro parámetro que se está introduciendo cada día más, en los análisis de los nuevos agentes, es el criterio de beneficio clínico. En el diseño de los nuevos ensayos clínicos los parámetros finales de evaluación, los denominados *endpoints*, deben ser el TTP y el beneficio clínico (Tabla I).

El futuro y el progreso de los tratamientos con anticuerpos monoclonales necesitará de una coordinación entre su desarrollo clínico y la investigación bio-molecular. La optimización de la selección de los enfermos será vital para el crecimiento del campo, así como la evaluación de los cambios químicos que acontecen a lo largo de la vía de estimulación del receptor diana, mediante estudios farmacodinámicos en el propio tumor y en tejidos alternativos. Estos permitirán determinar la susceptibilidad de un tumor

TABLA I

PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL DISEÑO DE ENSAYOS
CLÍNICOS CON AcMo

Necesidad de coordinar desarrollo clínico con investigación bio-molecular
Necesidad de estudios inmunológicos para modificar las pautas de administración de los AcMo y para optimizar sus efectos antitumorales
Optimización de la selección de enfermos
Estudios farmacodinámicos (activación del receptor, alteraciones en las moléculas <i>downstream</i> de la vía de señales del receptor) en el tumor y en tejidos alternativos
Obtención de perfiles genómicos y proteómicos de predicción de respuesta
Mejor integración entre los nuevos agentes y fármacos citotóxicos convencionales
Utilización de los parámetros TTP y beneficio clínico en la valoración de respuesta de los nuevos agentes

particular a la inhibición de EGFR o VEGF. En última instancia, y para lograr un aumento en nuestro grado de conocimientos, deberemos recurrir a los perfiles genómicos y proteómicos para que nos ayuden a definir la predicción de respuesta de un enfermo al bloqueo o inhibición de un determinado receptor. Entonces será cuando podremos personalizar los tratamientos, al poder seleccionar a los pacientes entre respondedores y no respondedores. El futuro parece indicarnos también que veremos un considerable desarrollo en la integración de estos nuevos agentes con fármacos citotóxicos convencionales. El tiempo a la progresión, el beneficio clínico y la calidad de vida serán parámetros de valoración en los futuros ensayos clínicos con los nuevos agentes antitumorales.

BIBLIOGRAFÍA

- Glennie MJ, van de Winkel JG. Renaissance of cancer therapeutics antibodies. *Drug Discov Today* 2003; 8: 503-10.
- von Mehren M, Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy for cancer. *Annu Rev Med* 2003; 54: 343-69.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature Med* 2000; 6: 443-6.
- Fan Z, Masui H, Altas I, Mendelsohn J. Blockage of epidermal growth factor receptor function by bivalent and monovalent fragments of 225 anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1993; 53: 4322-8.
- Christiansen J, Rajasekaran AK. Biological impediments to monoclonal antibody-based cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1493-501.
- Riethmuller G, Schneider-Gadicke E, Schlimok G, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *German Cancer Aid 17-1A Study Group. Lancet* 1994; 343: 1177-83.
- Riethmuller G, Holtz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1788-94.
- Khawli LA, Miller GK, Epstein AL. Effect of seven new vasoactive immunoconjugates on the enhancement of monoclonal antibody uptake in tumors. *Cancer* 1994; 73: 824-31.
- Goldenberg DM. Targeting of cancer with radiolabeled antibodies. Prospects for imaging and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 580-7.
- Epenetos AA, Snook D, Durbin H, et al. Limitations of radiolabeled monoclonal antibodies for localization of human neoplasms. *Cancer Res* 1986; 46: 3183-91.
- Pusztai L, Hess KR. Design and Integration of transcriptional profiling studies into clinical trials. *Education Book, Am Soc Clin Oncol* 2004; 153-8.
- Hidalgo M, Messersmith W. Pharmacodynamic studies in drug development. *Education Book. Am Soc Clin Oncol* 2004; 160-3.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

E. FELIP

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

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) debutan con enfermedad localmente avanzada. En estos pacientes el tratamiento quirúrgico exclusivo obtiene malos resultados. La mayoría de pacientes que reciben tratamientos locales exclusivos, presentarán metástasis a distancia. En estos pacientes la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía es el tratamiento de elección tras los resultados de estudios randomizados. Los nuevos fármacos se han incorporado en el tratamiento preoperatorio de pacientes con estadio IIIA. La EORTC realizó un estudio fase II en pacientes con estadio IIIB/IIIC utilizando cisplatino/gemcitabina de inducción seguido de cirugía o radioterapia. Se han publicado resultados de los primeros 47 pacientes observándose que era una combinación bien tolerada obteniendo un 70% de respuestas radiológicas. La resección quirúrgica completa se realizó en el 71% de pacientes en los que se realizó intervención quirúrgica y no había afectación mediastínica en el 53% de los casos. Otro estudio multicéntrico fase II investigó quimioterapia neoadyuvante con cisplatino/docetaxel seguido de cirugía en 90 pacientes con CPNM estadio IIIB/IIIC. El porcentaje de respuestas radiológicas fue del 66%. Se observó remisión completa patológica en el 19% de los pacientes en los que se realizó cirugía. En los pacientes en los que se realizó cirugía, el *downstaging* a N0-1 en la cirugía fue factor pronóstico de una mejor supervivencia. El GECP ha realizado un estudio fase II de quimioterapia preoperatoria con cisplatino/docetaxel/gemcitabina en pacientes con estadio IIIA y IIIB. Los resultados preliminares demuestran un 51% de respuestas radiológicas con un 72% de resecciones quirúrgicas completas.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón estadio I-IIIa tratados con cirugía exclusiva presentarán metástasis a distancia durante su evolución. Hasta hace poco, salvo pocas excepciones, los estudios de quimioterapia adyuvante habían sido negativos. La mayoría de estos estudios incluían pocos

pacientes y utilizaban agentes alquilantes o combinaciones que tenían mínima actividad en enfermedad metastásica. En 1995, un metaanálisis analizó 1.394 pacientes con cáncer de pulmón incluidos en ocho estudios randomizados de quimioterapia adyuvante y demostró un beneficio absoluto del 5% a 5 años para los pacientes que recibían combinaciones con platino adyuvante ($p = 0,08$). Sin embargo, posteriormente, el grupo ECOG randomizó 488 pacientes con cáncer de pulmón estadio II-III y resección quirúrgica completa a recibir cisplatino/etopósido y radioterapia torácica vs. radioterapia torácica y no encontró diferencias de supervivencia a favor del brazo de quimio/radioterapia adyuvante. En otro estudio relevante (ALPI trial), 1.197 pacientes con estadio I-IIIa y resección quirúrgica completa se randomizaron a recibir 3 ciclos de cisplatino/mitomicina/vindesina vs. no tratamiento posterior. En este estudio tampoco se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global a favor de los pacientes que recibieron quimioterapia.

En el año 2004, en el *New England Journal of Medicine*, se han publicado dos estudios randomizados relevantes en esta área de tratamiento. En el estudio IALT, 1.867 pacientes con cáncer de pulmón con estadio patológico I-IIIa y resección quirúrgica completa se randomizaron tras la cirugía a recibir quimioterapia adyuvante vs. no tratamiento. Todos los pacientes tratados recibieron 3-4 ciclos de cisplatino (80-120 mg/m²) con etopósido, vinorelbina, vinblastina o vindesina. El tratamiento de radioterapia postoperatoria (≤ 60 Gy) era opcional pero pre-definida en cada centro y para cada estadio. Inicialmente se calculó un tamaño muestral de 3.300 pacientes para detectar unas diferencias del 5% en supervivencia a 5 años para los pacientes que realizaban quimioterapia adyuvante. Se inició la inclusión de pacientes en diciembre del año 1995. Debido a una disminución en la inclusión de pacientes y al interés creciente por la quimioterapia neoadyuvante, el *Steering Committee* del estudio decidió cerrar la inclusión en diciembre del 2000 con 1.867 pacientes incluidos. Los resultados del estudio demostraron que la supervivencia a 5 años era superior para los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante que para los pacientes que no recibieron tratamiento (44,5 vs. 40,4%, respectivamente; $p < 0,03$). También fue superior la supervivencia

libre de enfermedad para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (39,4 vs. 34,3%, respectivamente; $p < 0,003$).

Otro estudio relevante es el publicado por Kato. En este estudio se incluyeron 999 pacientes con adenocarcinoma de pulmón estadio I (T1N0M0; T2N0M0) y fueron randomizados a recibir UFT por dos años vs. no tratamiento. Sólo un 2% de los pacientes tratados tuvieron efectos adversos secundarios a UFT. El estudio demostró que la supervivencia a 5 años era del 88% para los pacientes que recibieron UFT comparado con 85% para los pacientes que no recibieron tratamiento ($p = 0,047$). El beneficio del tratamiento con UFT fue superior para los pacientes que presentaban tumores de más de 3 centímetros. En los pacientes con tumores

T2N0M0 la supervivencia a los 5 años en los pacientes que recibieron UFT fue del 85% y en los pacientes que no recibieron tratamiento fue del 74% ($p = 0,005$).

En ASCO 2004 se han presentado otros dos estudios con resultados positivos a favor de la quimioterapia adyuvante. En un estudio canadiense, 482 pacientes con estadio IB-II se randomizaron a recibir cuatro ciclos de cisplatino/vinorelbina vs. no tratamiento. En el estudio del CALGB, 344 pacientes con estadio IB se randomizaron a recibir cuatro ciclos de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel vs. no tratamiento. Ambos estudios demostraron mejoría de la supervivencia para los pacientes que realizaron quimioterapia adyuvante. En la actualidad no se conoce si en pacientes quirúrgicos es mejor administrar quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin Nort*
2. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIAN2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000; 18: 2658-64.
3. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIApN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752-9.
4. Garrido P, Barceló R, Artal A, et al. SLCG 9901: Phase II trial with cisplatin (cis), gemcitabine (gem) and docetaxel (doc) as neoadjuvant treatment in stage IIIAN2 and T4N0-1 non-small cell lung cancer patients. *Proc IASLC 2003 (#203)*.
5. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individuals patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 899-909.
6. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized prospective trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
7. Scagliotti GW, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 22; 350 (4): 351-60.

Nuevas aproximaciones en el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia

A. BARNADAS MOLINS

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

La anemia es un fenómeno que se observa con gran frecuencia en los pacientes afectados de una neoplasia. Entre las razones que justifican su aparición debemos mencionar: la propia enfermedad, los defectos en la ingesta y el propio tratamiento oncológico, bien sea con radioterapia o con quimioterapia. Entre el 20-50% de los enfermos con una neoplasia que reciben quimioterapia necesitan recibir transfusiones de hematíes para corregir una anemia sintomática. Esta proporción es más intensa con los esquemas que contemplan una mayor intensidad de dosis así como en los múltiples ciclos de quimioterapia (1-6).

La presencia de la anemia produce en los enfermos diferentes síntomas entre los que podemos destacar: la sensación de cansancio, la dificultad para la concentración, el vértigo, la disnea, la pérdida del apetito y una pérdida de la tolerancia al esfuerzo o para poder llevar a término las actividades cotidianas. En definitiva, la anemia produce un deterioro de la calidad de vida. Diferentes estudios han sugerido que la presencia de una anemia puede limitar la eficacia terapéutica, tanto de la quimioterapia como de la radioterapia (1-6).

Hasta hace poco tiempo, el único tratamiento que se podía administrar en los enfermos con anemia relacionada con la quimioterapia eran las transfusiones de hematíes. Sin embargo, este tipo de proceder no estaba exento de complicaciones entre las que podemos destacar el riesgo de transmisión de infecciones y la autoinmunización (1,6).

La clonación del gen de la eritropoyetina permitió la síntesis de la eritropoyetina recombinante. Esta sustancia es capaz de producir un incremento del número de progenitores de células rojas con un aumento ulterior del recuento de hematíes en sangre periférica.

Desde hace varios años la administración de eritropoyetina recombinante ha demostrado mejorar la anemia en los casos con una neoplasia en tratamiento, con una mejora de la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. No obstante, pocos estudios aleatorizados han explorado si las citadas ganancias se traducen en un incremento de las expectativas de supervivencia (7-11).

Existen tres formulaciones de la eritropoyetina recombinante: la alfa-eritropoyetina, la beta-eritropoyetina y la darbepoetina. Esta última tiene una estructura semejante a la alfa-eritropoyetina pero tiene un mayor

contenido en ácido siálico que otorga a la molécula una vida media más larga (7-14).

Hasta la actualidad se han efectuado muchos estudios comparativos que tenían el objetivo de evaluar la respuesta del fármaco y comprobar si producía un incremento de las cifras de hemoglobina y una reducción de los requerimientos transfusionales en comparación con un placebo, o bien explorando diferentes dosis y modos de administración.

A raíz de los resultados de algunos de estos estudios surgen diferentes interrogantes que pueden ser agrupados en los siguientes apartados: a) ¿los fármacos estimulantes de la eritropoyesis producen un incremento en las cifras de la hemoglobina y en cuánto tiempo?; b) ¿cuál es el objetivo del tratamiento?; c) ¿cuál es la dosis óptima?; d) ¿se observa una mejora en la calidad de vida?; e) ¿la corrección de las cifras de hemoglobina se traduce con una mejora de las expectativas de supervivencia y de respuesta al tratamiento oncológico?; y f) ¿cuáles son los efectos adversos más frecuentes?

Los medicamentos estimulantes de la eritropoyesis producen un incremento significativo de las cifras de hemoglobina en una media de 1,2 g/dl tras las primeras ocho semanas de tratamiento, tal como se resume en la tabla I. Los estudios comparativos de la darbepoetina en relación con la alfa-eritropoyetina demostraron un incremento más rápido de la respuesta en el caso del primer medicamento. Diversos ensayos clínicos han demostrado que es posible administrar una dosis fija de los diferentes fármacos y que un incremento de las dosis iniciales de darbepoetina no parece conducir a un mayor beneficio (15-17).

La corrección de las cifras de hemoglobina se traduce con una mejoría notable de la sintomatología de los pacientes, de un descenso del número de transfusiones. Aún no se conoce con precisión el impacto de dichas terapias sobre la respuesta al tratamiento oncológico o en la supervivencia. A pesar de existir dos estudios que sugirieron que la administración de eritropoyetina tenía un efecto deletéreo en la supervivencia (18,19), es necesario comentar que las características de los pacientes incluidos en estos dos estudios eran muy heterogéneas, tenían un pronóstico muy diverso y la evolución de los mismos era diferente de la observada en otros estudios. Al mismo tiempo en el estudio de Littlewood y cols. (7),

TABLA I
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PROTEÍNAS ESTIMULADORAS DE LA ERITROPOYESIS

Fármaco	Respuesta Hb a las 4 semanas	Respuesta Hb a las 8 semanas	Respuesta Hb fin tratamiento
α -EPO 10000 UI/3 v/sem	1,2 \pm 1,5	1,9 \pm 1,8	2,0 \pm 2,0
α -EPO 40000 UI/sem	1,1 \pm 1,5	1,7 \pm 1,7	1,8 \pm 1,8
β -EPO 30000 UI/sem	0,89 \pm 0,43		1,72 \pm 0,26
Darbepoetina 2,25 μ g/kg/sem	0,7 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2
Darbepoetina 4,5 μ g/kg/sem	0,9 \pm 0,2	1,7 \pm 0,3	1,9 \pm 0,3
Darbepoetina 4,5 μ g/kg/2 sem	0,7 \pm 0,2		1,35 \pm 0,3
Darbepoetina 6,75 μ g/kg/3 sem	0,8 \pm 0,2		1,27 \pm 0,7

Modificada de Henry D. The Oncologist 2004; 9: 97-107

a pesar de que inicialmente estaba planificado el análisis de supervivencia, de forma retrospectiva se observó una mejoría de la misma en el grupo de pacientes que recibió alfa-eritropoyetina en comparación con el grupo que recibió placebo.

La administración de estas sustancias ha mostrado tener un discreto incremento de efectos adversos severos entre los que debemos reseñar el incremento del riesgo de patología tromboembólica y de hipertensión arterial, si bien la incidencia de estos fenómenos es baja.

Existen diferentes recomendaciones para la utilización de los fármacos estimulantes de la eritropoyesis. Entre ellas podemos destacar, las recomendaciones de ASCO/ASH (15), de NCCN (16) y las de la EORTC (17), que son las más recientes.

A grandes rasgos las recomendaciones de la EORTC (17) asientan en los siguientes puntos: a) se recomienda la administración de estas sustancias cuando las cifras de hemoglobina se encuentran entre 9 y 11 g/dl y el paciente está sintomático; b) el objetivo del tratamiento es conseguir unas cifras de hemoglobina de 13 g/dl; c) se recomienda la utilización de dosis fijas de los fármacos, la escalada de la dosis debe ser individualizada y no existe evidencia que la utilización de dosis muy altas tengan un beneficio adicional; d) no existe ninguna demostración que la utilización preventiva de eritropoyetina recombinante cuando las cifras de hemoglobina se encuentran dentro de los límites de la normalidad; y

e) se recomienda la utilización de suplementos de hierro, en especial por vía endovenosa en aquellos casos en los que existe una demostración de una sideropenia.

La posibilidad de poder administrar darbepoetina a una dosis de 6,75 μ g/kg cada tres semanas permite una mejoría en el cumplimiento del tratamiento y representa disponer de un valor añadido para la mejora del tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer.

Tal como se ha expresado en las líneas precedentes, la administración de los fármacos estimulantes de la eritropoyesis conlleva un gran beneficio para los pacientes, sin embargo, también acarrearán un elevado coste económico (20) que obliga a individualizar las decisiones terapéuticas y a monitorizar la respuesta a los citados tratamientos y suspender su prescripción en el caso en los que no se observe un beneficio.

En conclusión, los fármacos estimulantes de la eritropoyesis han demostrado ser eficientes en la mejoría de la anemia en los pacientes con cáncer, especialmente aquellos que deben recibir tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, consiguiendo una mejoría sintomática, una mejoría en la respuesta terapéutica y en la calidad de vida. Por ello se recomienda su utilización en estas circunstancias. No existe un marcador biológico específico que permita predecir la respuesta de estos fármacos y no existe una evidencia suficiente para afirmar que la utilización de estos medicamentos mejoren las expectativas de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient caregiver and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The fatigue coalition. *Semin Hematol* 1997; 34 (Supl. 2): 4-12.
- 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 Biol Phys* 1998; 42: 1069-75.
- Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1109-15.
- Lutterbach J, Guttentberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int Radiat Biol Phys* 2000; 48: 1345-50.
- Robnett TJ, Machtay M, Hahn SM, Shrager JB, Friedberg JS, Kaiser LR. Pathological response to preoperative chemoradiation worsens with anemia in non-small cell lung cancer patients. *Cancer J* 2002; 8: 263-7.
- Van Belle SJ, Coquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Cri Rev Oncol/Hematol* 2003; 47: 1-11.

7. Littlewood TJ, Bajetta EM, Nortier JW, et al. Affects 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.
8. Vansteenskiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Aranesp 980297 study group: double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-20.
9. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Epoetin Beta Hematology Study Group: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-94.
10. Aapro M, San Miguel J. Evolving treatment strategies for anemia in cancer: experience with epoetin beta. *Oncology* 2004; 67 (Supl. 1): 17-22.
11. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C, and the epoetin-beta QoL Working Group. Impact of epoetin-beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003; 88: 988-95.
12. Stülgemauer F, Egerer G, Karthaus M, Goldschmidt H, Ho AD. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer. *Antibiot Chemother* 2000; 50: 106-14.
13. Prudden J. Erythropoetic agents in the management of anemia in patients with cancer: achievements and challenges. *Oncology* 2003; 1: 130-44.
14. Cheung W, Minton N, Gunawardena K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 411-8.
15. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and Haematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
16. Sabbattini P, on behalf of the NCCN Anemia panel. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer and treatment-related anemia, version 2. 2004. Available at http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html.
17. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoetic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-16.
18. Leyland-Jones B, on behalf of the BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
19. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
20. Morreale A, Plowman B, DeLattre M, Boggie D, Schaefer M. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa. *Cur Med Res Opin* 2004; 20: 381-95.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos

A. LLUCH, B. BERMEJO

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

Los avances conseguidos en el tratamiento del cáncer de mama durante las últimas décadas han sido notables.

Se ha demostrado claramente que la quimioterapia adyuvante reduce la mortalidad del cáncer de mama. Las antraciclina y los taxanos han demostrado un efecto positivo como componentes del tratamiento adyuvante. También, recientemente, se ha demostrado el papel de la densidad de dosis. Hasta la fecha no se ha mostrado la eficacia de la intensidad de dosis ni el tratamiento con altas dosis y soporte de células hematopoyéticas, estas todavía son áreas de controversia e investigación.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

La elección del tratamiento adyuvante sistémico debe estar basada en las características de las pacientes y en factores pronósticos y predictivos.

Los factores pronósticos y predictivos aceptados en este momento son: la afectación ganglionar, la edad de la paciente, el tamaño del tumor, la presencia o ausencia de células tumorales en los ganglios axilares, el tipo histológico del tumor, el grado histológico del tumor y la presencia o ausencia de receptores hormonales en las células tumorales.

Teniendo en cuenta estos parámetros la Conferencia de San Gallen, en 2001, recomienda que las pacientes se dividan en categorías de riesgo para ayudar en la toma de decisiones respecto al tratamiento adyuvante.

El papel de la sobre-expresión de HER-2 tanto como factor pronóstico como predictivo de respuesta, está todavía debatido.

Las nuevas tecnologías, como los "microarrays" tisulares y de expresión, y la proteómica, sugieren posibilidades interesantes en este campo.

Otros factores biológicos como la presencia o ausencia de la proteína p53, de la evidencia histológica de invasión vascular y de los parámetros cuantitativos de la angiogénesis, así como la presencia de células neoplásicas ocultas en ganglios linfáticos axilares o en medula ósea, han sido estudiados desde los puntos de vista clínico y biológico, pero todavía no desempeñan un papel establecido en el tratamiento de las pacientes.

¿EN QUÉ PACIENTES SE DEBE RECOMENDAR LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE? ¿QUÉ AGENTES QUIMIOTERÁPICOS SE DEBEN UTILIZAR Y CUÁL DEBE SER SU FORMA DE ADMINISTRACIÓN?

Durante el último decenio se han obtenido datos que permiten definir más claramente las subpoblaciones de mujeres con cáncer de mama localizado en las que está indicada la administración de quimioterapia adyuvante como parte de un componente estándar del tratamiento.

El metaanálisis del EBCTCG sobre poliquimioterapia cuya última revisión fue publicada en 1998, analizó los ensayos de quimioterapia adyuvante que se habían iniciado antes de 1990. La poliquimioterapia aporta reducciones de la recaída y aumento de la supervivencia en todos los grupos analizados, y concluye que la quimioterapia produce una mejoría absoluta de la supervivencia a los 10 años en mujeres menores de 50 años, con tumores sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar del 7 y 11% respectivamente, y en mujeres de edades entre 50-69 años sin afectación y con afectación ganglionar del 2 y 3% respectivamente.

ELECCIÓN DE RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Uno de los primeros ensayos con quimioterapia adyuvante que demostró una mejoría de la supervivencia, fue realizado por el NSABP, ECOG y *Central Oncology Group*. Incluyó pacientes que tras la cirugía presentaban afectación axilar, y se aleatorizaron a recibir dos años de tratamiento con melfalan *versus* placebo. Se observó una mejoría significativa tanto en la SLE como en la SG en las pacientes tratadas con quimioterapia ($p = 0,02$ y $p = 0,01$ respectivamente) *versus* placebo; datos que luego fueron confirmados en estudios posteriores como el estudio del NSABP B-13 que comparó 1 año de quimioterapia con MF *versus* placebo, posteriormente el NSABP evaluó el efecto de añadir ciclofosfamida a MF (CMF) en el estudio B-19, y el realizado por el Instituto de Tumores de Milán evaluó el efecto de un año de quimioterapia adyuvante CMF *versus* no quimioterapia.

Un estudio posterior comparó 12 *vs.* 6 ciclos de CMF. No se observaron diferencias entre ambos esque-

mas de tratamiento. Por tanto seis ciclos de CMF han sido el esquema estándar durante muchos años en quimioterapia adyuvante.

PAPEL DE LAS ANTRACICLINAS EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

El papel de las antraciclina en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama ha sido un tema muy debatido. Los regímenes que contienen antraciclina han demostrado su superioridad en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

El metaanálisis de 1998 analizó 11 ensayos aleatorizados que comparaban un régimen con antraciclina *versus* un régimen tipo CMF. La conclusión es que los regímenes con antraciclina son modestamente superiores en la reducción del riesgo de recurrencia y de muerte (12 y 11% respectivamente) comparado con los regímenes que no contienen antraciclina.

El metaanálisis no incluyó los datos de los ensayos del Intergroup INT 0102 ni del NSABP B-23, ni del estudio del Grupo Español GEICAM, que han sido publicados posteriormente a 1998, el último realizado también en pacientes con ganglios positivos.

El estudio del Grupo Geicam que incluyó 985 pacientes con ganglios axilares negativos y positivos y que fueron estratificadas con respecto a la afectación axilar (NO o N+) fueron aleatorizadas a recibir FAC cada 3 semanas x 6 ciclos o CMF cada 3 semanas x 6 ciclos. En el grupo de pacientes con ganglios negativos, la SLE y la SG fueron estadísticamente superiores en el grupo de tratamiento con FAC ($p = 0,041$ y $p = 0,034$ respectivamente), pero esta ventaja no fue vista en el subgrupo de pacientes con ganglios positivos, probablemente a causa de un alto porcentaje de pacientes con > de 4 ganglios afectados en la rama de FAC.

También el *Danish-Swedish Cooperative Group* comparó el régimen CMF intravenoso con CEF. El régimen con epirubicina mostró ser superior, pero el beneficio fue limitado a pacientes con ganglios negativos de alto riesgo.

Los datos del metaanálisis del 2000 incluyen un total de 15 estudios comparando antraciclina con CMF, y continúa demostrando un pequeño pero real beneficio de los regímenes con antraciclina con tres drogas frente a CMF.

En la reciente reunión de San Antonio del SABC de 2004 se comunicaron los resultados de un estudio retrospectivo multi-institucional que demostraba un aumento en la supervivencia en las pacientes con afectación axilar de 10 o más ganglios que recibían esquemas de tratamiento con antraciclina. La supervivencia a los 20 años de seguimiento fue de un 9 frente a un 20% en el grupo tratado con antraciclina ($p < 0,001$).

Como conclusión podemos decir que con los datos que disponemos, existe un beneficio estadísticamente significativo con el uso de antraciclina como parte de los regímenes con tres drogas (FAC, FEC) comparativamente con CMF.

ANTRACICLINAS Y HER-2

Varios estudios retrospectivos sugieren que la sobre-expresión del HER-2 es un predictor de la capacidad de respuesta a antraciclina. Los regímenes que contienen antraciclina parecen particularmente eficaces en las pacientes cuyos tumores sobre-expresan HER-2/neu. Un subestudio del ensayo 8869 del CALGB, el 8541 encontró que el efecto de la intensificación de la dosis de doxorubicina sobre la SLE y la supervivencia en 397 pacientes del grupo A se producía en aquellas con una elevada expresión del oncogén HER-2.

El estudio NSABP B-11 se analizó con el fin de determinar la interacción entre doxorubicina y el oncogén HER-2. Los resultados mostraron un efecto beneficioso significativo respecto a la SLE a largo plazo en las enfermas con sobre-expresión del HER-2 tratadas con doxorubicina; no obstante en este estudio la intensidad de la dosis de doxorubicina fue muy baja (10 mg/m² semana). Otro estudio del NSABP el B-15 (AC *vs.* CMF) también sugirió que el tratamiento con AC aportaba una tendencia beneficiosa en comparación con CMF en pacientes HER-2 positivas y con afectación ganglionar axilar.

Aunque no todos los estudios son significativos, existe una clara tendencia a la aparición de un efecto beneficioso asociado a la doxorubicina en pacientes HER-2 positivas. No obstante, son necesarios estudios prospectivos para contestar esta importante cuestión de forma definitiva.

PAPEL DE LOS TAXANOS EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Actualmente los taxanos (paclitaxel y docetaxel) están siendo evaluados como parte del tratamiento adyuvante en un intento de mejorar los resultados conseguidos con los regímenes con antraciclina. Poseemos datos de estudios aleatorizados que comparan regímenes que incluyen antraciclina *versus* regímenes que incluyen un taxano.

El primer ensayo aleatorizado publicado fue el estudio CALGB 9344, en el que se aleatorizaron 3.170 pacientes con ganglios axilares afectados a recibir AC x 4 ciclos *vs.* AC x 4 ciclos seguido por 4 dosis de paclitaxel (175 mg/m²); asimismo las pacientes eran aleatorizadas en ambas ramas a recibir 3 dosis diferentes de doxorubicina (60, 75, 90 mg/m²) con una mediana de seguimiento de 69 meses, y cuyos resultados han sido no diferencias en cuanto a dosis de doxorubicina. En cuanto a la administración de paclitaxel secuencial, se produjo una reducción del riesgo de recaída del 17% ($p = 0,003$) y reducción del riesgo de muerte del 18% ($p = 0,0064$). Los beneficios de la administración de paclitaxel secuencial son similares entre los distintos subgrupos de pacientes.

El segundo estudio prospectivo aleatorizado en el contexto adyuvante fue realizado por el *MD Anderson Cancer Center*, y comparó 8 ciclos de FAC con 4 ciclos de paclitaxel (250 mg/m² en 24 h) seguidos de 4 ciclos de FAC; se observa una tendencia favorable en el grupo

de pacientes tratadas con paclitaxel, pero sin alcanzar la significación estadística.

El ensayo NSABP-28, distribuyó aleatoriamente a 3.060 pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar a cuatro ciclos de AC (60/600 mg/m²) con o sin cuatro ciclos de paclitaxel (225 mg/m²). No se constató ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento en cuanto a la SLE y la SG.

En base a los datos publicados de estos tres estudios, la Conferencia de Consenso del NIH confirmó que no podían tomar unas conclusiones firmes respecto al efecto de los taxanos en la SLE ni en la SG. La conferencia recomendó que el tratamiento en el contexto adyuvante con taxanos debería realizarse en ensayos clínicos.

El ensayo BCIRG 001 es un estudio prospectivo aleatorizado de comparación entre TAC (taxotere, adriamicina y ciclofosfamida) y FAC como tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos. Los resultados iniciales con una mediana de seguimiento de 33 meses comunicados por Nabholz indican que el tratamiento con TAC produjo una reducción del 32% en la tasa de recidiva en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos. Había una tendencia hacia una mayor SG (reducción de la tasa de mortalidad del 24%), pero no era estadísticamente significativa. En el análisis, definido prospectivamente, de las pacientes con 1 a 3 ganglios, el tratamiento con TAC proporcionó una reducción del 50% en el riesgo relativo de recidiva y una reducción del 54% de la mortalidad.

En el 26 Symposium de SABC del 2003 se comunicaron los resultados con una mediana de seguimiento de 55 meses observándose una reducción del riesgo de recurrencia del 28% ($p = 0,0010$) y de la reducción de muerte del 30% ($p = 0,0080$) en las pacientes tratadas con TAC.

Otro estudio comunicado recientemente en el SABC del 2004 por el grupo francés demostró un aumento en la supervivencia global y SLE en el grupo de pacientes tratadas con FEC-100 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de docetaxel frente al grupo tratado con FEC-100 por 6 ciclos, con una mediana de seguimiento de 60 meses.

Por ahora, los datos de que disponemos indican, que en pacientes con ganglios positivos los regímenes efectivos incluyen antraciclina y taxanos, dados de forma concomitante o secuencial.

Hasta que poseamos datos más maduros de los ensayos que están realizándose en el contexto adyuvante, no está totalmente aclarada la forma más efectiva de administrar los taxanos, simultáneamente con otros agentes o de forma secuencial.

PAPEL DE LA INTENSIDAD DE DOSIS Y DENSIDAD DE DOSIS

El concepto de intensidad de dosis –como la cantidad de fármaco administrado por unidad de tiempo (mg/m²/semana)– cobra especial interés en el contexto de la adyuvancia, ya que es donde se puede obtener mayor índice de curabilidad al administrarse el tratamiento con menor enfermedad tumoral (micrometástasis).

El grupo de Milán en un análisis retrospectivo de dos ensayos con regímenes CMF, demostró que la dosis de quimioterapia administrada es importante en cuanto a las tasas de supervivencia en el contexto adyuvante.

El CALGB realizó un estudio prospectivo, aleatorizado para comparar la intensidad y densidad de dosis del régimen CAF. A los 5 años, se comprobó que los resultados eran significativamente inferiores en cuanto a SLE y SG en la rama de dosis bajas (menor dosis total y mayor intervalo de tratamiento) frente a las otras ramas. Este estudio ayudó a clarificar la importancia de administrar los regímenes de quimioterapia adyuvante en intervalos de 3-4 semanas para alcanzar un beneficio máximo.

El ensayo del CALCG 9344, reseñado anteriormente, también evalúa la intensidad de dosis de doxorubicina demostrando que la dosis por encima de 60 mg/m² carece de utilidad clínica, y no confiere un aumento de supervivencia.

El grupo *French Adjuvant Study Group* (FASG) ha realizado un estudio que evalúa distintas dosis de epirubicina. Con una mediana de seguimiento de 5 años, el grupo que recibió la dosis más alta de epirubicina presentó unos resultados superiores respecto a la SLE.

En 1990 el NSABP realiza dos ensayos el B-22 y B-25, para investigar el papel de la dosis intensidad y dosis densidad de la ciclofosfamida en el contexto adyuvante. La SLE y la SG a los 5 años fueron similares en los tres grupos de tratamiento, pero la toxicidad fue claramente mucho mayor en los grupos con las altas dosis de ciclofosfamida.

El estudio NSABP B-25 incluyó 2.548 pacientes con ganglios positivos. Comparó tres grupos de pacientes con AC e intensificando la dosis de ciclofosfamida. No hubo diferencias en SLE ni en SG. La toxicidad en este estudio todavía fue más alta que en el B-22.

Recientemente han sido presentados y publicados los datos del estudio CALGB 9741. Este ensayo ha incluido 2.005 mujeres con cáncer de mama y afectación ganglionar axilar que fueron aleatorizadas en un diseño 2 x 2 a recibir quimioterapia secuencial (4 ciclos de adriamicina seguidos por 4 ciclos de paclitaxel y por 4 ciclos de ciclofosfamida) *versus* poliquimioterapia (4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel), y también a recibir los ciclos cada 3 semanas (sin G-CSF) *versus* cada 2 semanas con G-CSF. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la SLE fue significativamente superior con el esquema cada 2 semanas, sucediendo lo mismo con la SG. La SLE fue 85% (ciclos cada 2 semanas) *versus* 81% (ciclos cada 3 semanas), y la SG 92 vs. 90% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre el esquema de quimioterapia secuencial *versus* esquemas de poliquimioterapia concomitante.

Basados en estos datos se ha realizado un estudio publicado en el SABC 2004 donde se demuestra el beneficio de la administración de pegfilgrastin y darbopoyetina en términos de reducción de las tasas de neutropenia febril en los regímenes administrados cada 2 semanas, lo cual nos permite emplear con mayor seguridad estos esquemas, manteniendo el beneficio de los esquemas de densidad de dosis.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

La utilización de la quimioterapia de intensificación con soporte hematopoyético en el contexto del tratamiento adyuvante sigue siendo un aspecto controvertido de seguimiento. Actualmente existen resultados publicados de 6 ensayos clínicos aleatorizados que prospectivamente comparan la eficacia de altas dosis de quimioterapia con un régimen estándar. Desafortunadamente, sólo tres de estos estudios incluyen más de 100 pacientes y un estudio de los 6, el sudafricano (Bezwoda) ha sido desacreditado por irregularidades.

En un estudio realizado en Holanda, con una mediana de seguimiento de 49 meses la SLE y la SG fueron similares, no existiendo diferencias significativas entre los distintos grupos tratamiento. El otro estudio fue el del *MD Anderson Cancer Center*. A los tres años de seguimiento no se apreciaron diferencias en la SLE ni en la SG entre ambos grupos. Debido al pequeño número de pacientes, estos dos estudios carecen de la suficiente potencia estadística para detectar diferencias.

El ensayo del Intergroup norteamericano, incluyó 783 pacientes con cáncer de mama con 10 o más ganglios axilares afectos. Un análisis inicial llevado a cabo con una mediana de seguimiento de 37 meses demostró que la SLE y la SG eran del 68 y del 78% respectivamente, en la rama de las altas dosis y del 64 y 80% en la rama de las dosis intermedias. La tasa de recidivas fue menor en el brazo de altas dosis que en el de dosis intermedias; sin embargo, la tasa de mortalidad de las enfermas trasplantadas fue de 7,4% probablemente debido a la toxicidad pulmonar del BCNU.

Otro estudio fue el Escandinavo, en el que participaron 525 mujeres con cáncer de mama de alto riesgo. La SLE a los tres años fue del 72% en las pacientes que recibieron FEC individualizado y del 63% en aquellas tratadas con altas dosis ($p = 0,013$) y la tasa de SG a los tres años fue del 83 y del 77% respectivamente ($p = 0,012$). En el brazo de FEC individualizado se diagnosticaron 6 pacientes con leucemia mieloide aguda y en tres pacientes un síndrome mielodisplásico. Ninguna de las pacientes incluidas en el brazo con altas dosis desarrolló ningún trastorno hematológico, aunque se produjeron dos muertes relacionadas con el trasplante. Tanto este estudio como el del Intergroup representan una comparación de dos regímenes distintos de tratamiento intensivo más que una comparación de terapia convencional frente a terapia a dosis altas.

El estudio del *Dutch National* es el de mayor tamaño

de todos los ensayos adyuvantes aleatorizados sobre quimioterapia a altas dosis en cáncer de mama disponibles hasta la fecha. Las pacientes fueron aleatorizadas y recibieron cinco ciclos de FEC o cuatro ciclos de FEC seguidos de altas dosis de ciclofosfamida, tiotepa y carboplatino y TCHP. El primer análisis interino de las primeras 284 pacientes demuestra una diferencia significativa en la SLE y en la SG a los tres años de seguimiento entre ambos grupos.

Actualmente, la estrategia con altas dosis de quimioterapia no es todavía concluyente. El grupo de expertos del consenso NIH concluyó que no se había establecido la superioridad del tratamiento con altas dosis y que su utilización como tratamiento adyuvante debería considerarse en fase de investigación clínica. Se espera con interés la publicación de los resultados de estudios que han finalizado o están en marcha en Europa en pacientes con afectación ganglionar para que establezcan definitivamente el impacto de las altas dosis.

CONCLUSIONES

Parece claro que la mayoría de las pacientes se benefician de un aumento absoluto de la supervivencia de, al menos, un 1% y de hasta un 10% con la quimioterapia adyuvante. El beneficio absoluto, claramente, es mayor en pacientes con afectación axilar.

Los datos de que disponemos en cuanto a la incorporación de taxanos son muy prometedores, pero todavía no concluyentes para administrar a todas las pacientes regímenes de quimioterapia con taxanos. Es razonable incluir paclitaxel o docetaxel en los tratamientos de las pacientes con ganglios positivos.

Por ahora, los datos de que disponemos indican que en pacientes con ganglios positivos los regímenes efectivos incluyen 6 ciclos de FAC o FEC, o 4 ciclos de FAC o FEC, o AC seguido por 4 ciclos de paclitaxel, o 6 ciclos de TAC (docetaxel).

Una mayor intensidad de dosis de ciclofosfamida por encima de 600 mg/m² o adriamicina superior a 60 mg/m², no han demostrado ningún beneficio. Una mayor densidad de dosis es una opción importante para el tratamiento adyuvante.

Las altas dosis de quimioterapia con TCGH no han demostrado un impacto favorable en la supervivencia y no deben ser utilizadas de forma rutinaria en el tratamiento del cáncer de mama fuera de un contexto de ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
2. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: A randomized trial. *Scandinavian Breast Group 9401 Study. Lancet* 2000; 356: 1384-91.
3. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11.
4. 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.
5. 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.
 6. Díaz-Cano SJ, Funke I, Schraut W, Pikarsky E, Peretz T, Braun S, et al. Bone marrow metastases in breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 577-8.
 7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998b; 352: 930-42.
 8. French Adjuvant Study Group. Benefit of high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-11.
 9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
 10. Henderson C, Berry D, Demetri G, 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.
 11. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 225-33.
 12. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003.
 13. National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health consensus development conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
 14. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey JR, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 36a.
 15. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1991-8.
 16. Rhodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. Randomized phase III study of high dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstract 286.
 17. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. ErbB-2, p-53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346-60.
 18. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000; 355: 999-1003.

Tumores torácicos

G. LÓPEZ VIVANCO

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces/Osakidetza. Bilbao, Vizcaya

Cada año, de los 10.000.000 de cánceres diagnosticados en el mundo, 1.300.000 corresponden a cánceres de pulmón y de los 6.100.000 fallecimientos por cáncer, 1.100.000 obedecen también a esta enfermedad. Esto hace que el cáncer de pulmón represente el 12,4% del total de casos nuevos de cáncer y suponga el 17,5% de las muertes por enfermedades tumorales.

La distribución geográfica no es homogénea, correspondiendo las tasas más elevadas en incidencia y mortalidad, tanto en hombres como en mujeres, a Europa y Norteamérica. En estas dos áreas geográficas la mortalidad por cáncer de pulmón representa el 25-29% del total de muertes por neoplasias en varones. La incidencia en mujeres es menor, si bien presenta un rápido incremento y desde 1987 ha superado al cáncer de mama como primera causa de muerte en Estados Unidos (1,2).

Hablar de cáncer de pulmón es hablar del tabaco ya que el 90% de estos tumores se deben a su consumo. El riesgo de padecer un cáncer de pulmón a lo largo de la vida es entre 20 y 30 veces mayor en un fumador que en un no fumador. Dicho de otra manera, se estima que el 18% de los fumadores desarrollarán cáncer de pulmón.

Es por lo anteriormente mencionado por lo que la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud dictaminó que la reducción en el consumo de tabaco es la más importante medida de Salud Pública que los países pueden adoptar para beneficio de su salud y de su economía.

De las dos grandes variedades de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es el más frecuente y representa más del 80% de los casos. La supervivencia a los 5 años es de alrededor del 13%, y no se ha modificado ostensiblemente en las últimas décadas. Como es sabido, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados no tributarios de tratamiento quirúrgico. Teniendo en cuenta estos datos, es obvio que se precisan nuevas estrategias para mejorar los resultados terapéuticos existentes.

En el tratamiento con quimioterapia del cáncer de pulmón no-microcítico 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 metaanálisis realizado por el *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group*, donde se incluyeron 8 ensayos en los que se comparó la quimioterapia basada en platino frente a los mejores cuidados de soporte, 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 (3).

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% (4). 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 (4).

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 (5). 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 (6). Recientemente 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 (7).

La quimioterapia también se ha mostrado eficaz como tratamiento complementario a la cirugía como lo demuestra un metaanálisis publicado recientemente, que incluye 11 estudios con 5.530 pacientes, y que obtiene una reducción significativa del 13% en el riesgo de muerte (8).

Las pequeñas moléculas y los anticuerpos frente a dianas específicas implicadas en el crecimiento y diferenciación celular todavía no han alcanzado su adecuado papel en el tratamiento de esta enfermedad, si bien hay resultados prometedores como el uso de erlotinib frente a placebo, tras el fallo a una 1ª o 2ª línea de quimioterapia, con mejoría en la supervivencia y una toxicidad limitada (9).

Los carcinomas microcíticos de pulmón junto con los carcinoides típicos y atípicos, y con los tumores neuroendocrinos de células grandes, conforman el grupo de tumores pulmonares neuroendocrinos. Estos tumores representan aproximadamente el 20% de los cánceres pulmonares, siendo la primera la variedad más frecuente.

Los carcinomas microcíticos 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 (10).

Tanto para los estadios localizados como para los diseminados, el tratamiento estándar es a base de esquemas con platino, siendo el más utilizado el que asocia etopósido, con eficacia probada en la enfermedad localizada (11). La combinación de cisplatino/irinotecán ha generado una gran expectativa dados los buenos resultados obtenidos en supervivencia y toxicidad de un estudio fase III japonés (12), pero todavía no reproducidos en otros estudios. Otros fármacos utilizados en primera y sucesivas líneas de tratamiento, solos o en combinación, son paclitaxel, gemcitabina, topotecán, 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 tirosín kinasa kit y su ligando, el factor stem cell (13).

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 (14). También en los estadios localizados, tras la respuesta completa, tiene indicación la irradiación profiláctica craneal con una disminución del 50% en el riesgo desarrollar metástasis cerebrales y mejoría de la supervivencia a tres años del 5% (15).

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. (16).

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 (17).

Otras estrategias terapéuticas, como las vacunas, la terapia génica, las pequeñas moléculas frente a dianas específicas, son objeto de estudio en esta y en otras enfermedades tumorales.

En cualquier caso, se tiende cada vez más en el ámbito de la Oncología Médica, a tratamientos individualizados, en función de las características genotípicas y fenotípicas del tumor y del huésped, buscando aquellas pautas que proporcionen el mejor índice terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gazdar AF, Minna JD. Cigarettes, sex and lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1563-5.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
3. American Society of Clinical Oncology 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.
4. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
5. Dancy 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-7.
9. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non--

- small-cell lung cancer following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 18 (abstract 7022).
10. Sandler AB. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 9-25.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Soria JC, Bruce E, Johnson BE, Le Chevalier T. Imatinib in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 549-53.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.

Cáncer de pulmón no microcítico. Tratamiento quimioterápico de primera línea

C. CAMPS

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 meses. Sin embargo, las mejoras en la comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad y algunas mejoras terapéuticas en la última década, están logrando establecer un cuerpo de doctrina que nos será sumamente útil para los años venideros, 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 dobles con derivados de platino ha demostrado, en grandes ensayos realizados antes de 1990, que era capaz de mejorar la supervivencia y calidad de vida en los pacientes con NSCLC avanzado. También diferentes estudios mostraron que era un tratamiento costo-eficaz.

Durante los últimos años, nuevos fármacos como la gemcitabina, los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y vinorelbina han sido capaces de demostrar clara eficacia sobre los tratamientos de soporte y mejorar los resultados en monoterapia en relación con los fármacos hasta entonces conocidos. Han sido estudiados 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 dobles de cisplatino más gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina, y los de carboplatino más paclitaxel o gemcitabina también han mostrado una ventaja con relación a los regímenes más clásicos (EP, MIC, MVP) en supervivencia, respuestas objetivas y toxicidad. En los últimos tres años han sido publicados múltiples ensayos que han comparado diferentes tipos de dobles. Aunque puedan descubrirse pequeñas diferencias según el tipo de comparación realizado, globalmente podríamos estar de acuerdo en que las diferentes combinaciones son prácticamente equivalentes obteniendo unas repuestas en el rango de 20-36% y una mediana de supervivencia entre 7-11 meses.

¿Cuál es en la actualidad el mejor tratamiento quimioterápico? En el estudio publicado recientemente en

NEJM el año 2002, en el ensayo ECOG 1594 sólo 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 este estudio aparecían diferencias, en relación a sus diferentes mecanismos de acción, en los patrones de toxicidad, así destacaba la neurológica en el grupo de taxanos y la hematológica con gemcitabina.

Existe un elevado consenso de que diferentes combinaciones basadas en cisplatino son equivalentes en respuestas y supervivencia (Schiller, Alberola, Scagliotti).

¿Cuál debe ser la duración del tratamiento? La evidencia de dos ensayos recientes con esquema tipo MVP y combinaciones del carboplatino/paclitaxel recomendada que la duración de tratamiento no exceda de 3 a 4 ciclos. En ambos ensayos, las respuestas y la supervivencia eran equivalentes en la rama de tratamiento más corto y en la rama de tratamiento hasta progresión, sin embargo la toxicidad era proporcional al número de ciclos de forma que se producía un deterioro de la calidad de la vida después del 4º ciclo.

Las mejoras en la comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad y algunas mejoras terapéuticas en la última década están logrando establecer un cuerpo de doctrina que nos será sumamente útil, en la consecución de nuevos comportamientos estratégicos para establecer el mejor tratamiento posible a cada paciente en concreto, en atención a nuevos factores predictivos de respuesta y supervivencia.

La pregunta más interesante 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? En la actualidad es fácil llegar a un consenso en relación con los factores pronósticos, con utilidad en la clínica, como son el estadio, el PS y quizás el tipo de tratamiento administrado ("nuevos" *versus* "viejos" agentes, con o sin platino).

Es bien conocido que siempre existe un pequeño subgrupo de pacientes en los que los tratamientos son más eficaces. ¿Cuáles son las características que los definen? ¿Cómo podríamos identificarlos? Es bien conocido que el PS es un factor discriminante importante, pero no tiene la

suficiente potencia para identificar este subgrupo de enfermos, ya que no todos los enfermos con buen PS se comportan de la misma manera. ¿Existen datos en las últimas investigaciones que nos permitan vislumbrar mecanismos para una correcta estratificación en función de sus factores pronósticos? La respuesta es positiva. El GECP y en especial el Dr. Rosell, está realizando investigaciones interesantes, analizando ciertos biomarcadores moleculares que orientan y empiezan a darnos luz en este camino.

Genes involucrados en los mecanismos de reparación del ADN (sistema NER), como el ERCC1 y XPD (ERCC2), parecen jugar un papel fundamental por su poder discriminatorio, de los pacientes que no van a responder a determinadas drogas. Hiperexpresión de ERCC1 se correlaciona con mala supervivencia en pacientes sometidos a tratamiento con cisplatino/gemcitabina. Así mismo determinados polimorfismos de XPD se encuentran asociados con disminución de la capacidad de reparación del ADN. Dos polimorfismos importantes en el codon 751 y 312 están relacionados con una subóptima reparación del ADN y con mecanismos de la carcinogénesis. Las variantes Gln751Gln y Asn312Asn tienen peor patrón en relación con la reparación del ADN, en contraste con genotipos Lys751Gln y Asp312Asn.

En relación con los polimorfismos del codon 751 se puede agrupar a los pacientes en tres subtipos, los homocigotos Lys751Lys, los heterocigotos Lys751Gln y finalmente un subgrupo más infrecuente, los homocigotos Gln751Gln.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón tiene en desarrollo cuatro estudios analizando las combinaciones de cisplatino/vinorelbina, cisplatino/gemcitabina, irinotecan/docetaxel y cisplatino/docetaxel. Siendo uno de los objetivos correlacionar la respuesta y supervivencia con los polimorfismos de XPD. Un total de más de 1.200 pacientes están siendo evaluados.

Existen datos muy específicos del papel que juegan otras alteraciones como las de la ribonucleótido reductasa, de modo que cuando sobre-expresa la subunidad M1(RRM1) existe resistencia a gemcitabina. O incluso mutaciones en el gen k-ras en su codon 12, pueden ser beneficiosas al estar relacionadas con alteraciones en la reparación del ADN. Sin embargo, un estudio realizado en el laboratorio de genómica de nuestro Servicio, en el que en una población de 80 enfermos afectados de NSCLC avanzado sometidos a tratamiento con cisplatino/gemcitabina, los pacientes mutados (24%) no presentaban un mejor tiempo a la progresión y supervivencia (Clin Lung Cancer -en prensa). Otros estudios de nuestro laboratorio están analizando otros parámetros como telomerasa, VEGF, EGF, genes de metilación, etc...

Existe consenso en admitir que se ha alcanzado un "plateau" con la quimioterapia y que es necesario desarrollar nuevas líneas de investigación. Probablemente uno de los avances más significativos realizados en el 2004, haya sido la identificación de mutaciones específicas en el gen EGF que confieren especial sensibilidad al tratamiento con anti-EGF, otros puntos básicos a desarrollar son los análisis en calidad de vida y los impactos económicos de nuestras decisiones. En los últimos años los análisis económicos se han ido incorporando al campo de la salud

dado que sus premisas son enteramente aplicables a las evaluaciones en los sistemas sanitarios de nuestro entorno. En primer lugar los recursos son limitados y las necesidades tienden a ser ilimitadas. En segundo lugar, cuando los recursos son limitados, es necesario decidir cuál es la mejor forma de gastarlos, lo que implica dejar de utilizarlos en otras necesidades.

Si bien la guía fundamental de las decisiones tomadas en el sistema sanitario debe ser la eficacia, la seguridad y la efectividad clínica, la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (EEIS), permite la toma de decisiones más informadas a la hora de elegir una determinada intervención, incorporando al proceso la valoración de los costes asociados.

El análisis de costes efectividad es en la actualidad la forma más común de llevar a cabo cualquier evaluación económica de las intervenciones sanitarias, con el fin de determinar qué intervenciones resultan prioritarias para maximizar el beneficio con los recursos disponibles.

Desgraciadamente hoy en día son pocos los países que disponen de bases de datos de costes unitarios centralizados que permitan la generalización y comparación de los resultados obtenidos en los estudios de diferentes países. En esta situación de complejidad la responsabilidad del clínico empieza por completar la investigación sobre los posibles beneficios de los diferentes tratamientos, la inclusión de los análisis coste/efectividad y coste/beneficio en futuros ensayos clínicos, así como la identificación de factores predictivos de respuesta y supervivencia para identificar subgrupos de pacientes que más pueden beneficiarse de este tratamiento para hacerlo más coste-efectivo.

En la actualidad y mientras la farmacogenómica consigue asentarse en la práctica clínica estándar, deberemos conformarnos con basar la decisión a tomar en cada paciente concreto en relación a su tratamiento, en el análisis del perfil de toxicidad de cada régimen, la comorbilidad del enfermo y sus preferencias (tratamiento ambulatorio vs. hospitalizado, número de visitas y controles analíticos, etc...), el tipo de sistema de salud, las repercusiones económicas de nuestras decisiones y la experiencia del médico.

CONCLUSIONES

1. En el CPNM avanzado, la quimioterapia combinada con dos fármacos sigue siendo el tratamiento estándar de primera línea. Sigue siendo objeto de controversia el valor definitivo del platino y sus análogos.
2. Los tripletes no añaden beneficio sino toxicidad.
3. La farmacogenómica se va a incorporar a nuestra práctica clínica estándar, permitiendo realizar una selección de los pacientes en relación al perfil más adecuado con cada fármaco.
4. Aún no es posible incorporar a la primera línea los fármacos para dianas moleculares selectivas, excepto probablemente en el caso del adenocarcinoma de mujeres jóvenes no fumadoras.
5. Son prioritarias líneas de investigación en calidad de vida, así como la inclusión de criterios de efectividad en nuestras decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Br Med J* 1995; 311: 890-99.
2. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs. BSC in inoperable non-small cell lung cancer randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer* 2000; 83: 447-53.
3. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-31.
4. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-8.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
6. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
7. Lilenbaum R, Herndon J, List M, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1a (abstr 2).
8. Evans WK, Le Chevalier T. The cost-effectiveness of navelbine alone or in combination with cisplatin in comparison to other chemotherapy regimens and best supportive care in stage IV non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2249-55.
9. Alberola V, Camps C, Provencia M, Isla D, Rosell R, Vadell C, et al. Cisplatin/gemcitabine (CG) vs Cisplatin/gemcitabine/vinorelbine (CGV) vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine (GV/IV) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of a -Spanish Lung Cancer Group Phase III Trial (GEPC/98-02). *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-13.
10. Smith EF, Van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2003; 21: 3909-17.
11. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolades C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-85.
12. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiafaki X, Rapti A, Veslemes M, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478-84.
13. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
14. Maestu I, Gómez-Aldaraví L, Torregrosa MD, Camps C, Llorca C, Bosch C, et al. Low dose carboplatin & gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 42: 345-54.
15. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
16. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
17. Lord RVN, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Dómine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
18. Rosell R, Tarón M, O'Brate A. Predictive molecular markers in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 101-9.
19. Sarries C, Haura EB, Roig B, Tarón M, Abad A, Scagliotti G, et al. Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small-cell lung cancer pharmacogenomics 2002; 13: 763-80.
20. 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.
21. 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.
22. Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 1354-7.
23. Park JY, Lee SY, Jeon H-S, et al. Lys751Gln polymorphism in the DNA repair gene XPD and risk of primary lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 15-6.
24. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang Wu, et al. A xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8654-8.
25. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 226S-243S.
26. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria J, LeChevalier T, Pignon JP. Benefits of single-agents vs. doublets vs. triplets regimens in advanced non small cell lung cancer. *JAMA* 2004; 292: 470-84.

CPNM: tratamiento quimioterápico de segunda línea

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Las guidelines de ASCO del 2004 han señalado que el docetaxel es el tratamiento aceptado como segunda línea en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPCNP) metastático o avanzado, que tengan un adecuado PS y hayan progresado, tras una primera línea de tratamiento con una combinación con cisplatino (CDDP). A pesar de esta premisa y del beneficio de muchos pacientes con este tratamiento, existen otras potenciales alternativas en desarrollo, así como, un incremento del uso del docetaxel como primera línea de tratamiento que obliga a buscar otras opciones iguales o mejores.

Los cuatro agentes más estudiados en segunda línea, hasta ahora, han sido la vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel y docetaxel, con los resultados que se indican en la tabla I.

TABLA I
MONOTERAPIA EN CPCNP AVANZADOS
PREVIAMENTE TRATADOS

Agente	n	Respuestas	Superv. mediana
Vinorelbina	63	0-20%	3 m
Gemcitabina	201	0-21%	4-8 m
Paclitaxel	112	0-23%	4-10 m
Docetaxel	272	8-21%	6-11 m

En el año 2000 fue publicado el estudio TAX 317, de Sepherd y cols., que comparaba dos brazos de docetaxel en monoterapia (100 mg/m² y 75 mg/m² i.v. un día, cada 21) frente al mejor tratamiento de soporte (BSC), en pacientes con CPCNP que hubiesen recibido previamente como primera línea una combinación con CDDP pero sin taxanos. En este estudio se demostró el beneficio estadísticamente significativo a favor del brazo de docetaxel a dosis de 75 mg/m² frente a BSC, prolongando la supervivencia mediana (7,5 vs. 4,6 m) y la supervivencia al año (37 vs. 12%). En un análisis posterior se pudo observar que el índice de respuestas y la efectividad iba disminuyendo a medida que los pacientes habían recibido más de un régimen terapéutico (Fig. 1).

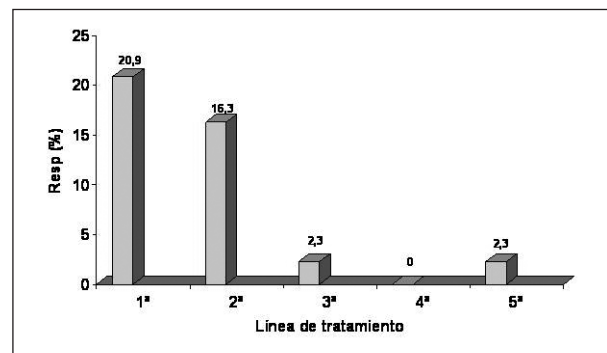


Fig. 1. Actividad de la quimioterapia según el número de esquemas previos.

El estudio TAX 320 comparó la administración en segunda línea de docetaxel, también en dos brazos (100 mg/m² y 75 mg/m² i.v., día 1 cada 21) frente a vinorelbina o ifosfamida, objetivándose un beneficio, también significativo, del docetaxel a 75 mg/m² frente al tratamiento con ifosfamida o vinorelbina en la supervivencia al año (32 vs. 19%; p = 0,05).

En el primer estudio, el beneficio no sólo se tradujo en un incremento de los índices de supervivencia, sino también en la reducción del consumo de analgésicos opioides, porcentaje de pacientes con pérdidas de peso iguales o superiores al 10%, así como, en la evaluación del PS en cada ciclo.

A partir de aquel momento se ha demostrado que una segunda línea de tratamiento en el CPCNP avanzado incrementa la supervivencia, mejora el PS y control de síntomas, así como, que no tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

Uno de los agentes que han demostrado similitud al docetaxel en eficacia y menor toxicidad es el Alimta. Smit y cols. publicaron un estudio fase II, en 79 pacientes con CPCNP previamente tratados, obteniendo los datos señalados en la tabla II.

El estudio JMEI, publicado recientemente, compara Alimta (500 mg/m² i.v. día 1 cada 21, con suplemento vitamínico de vit B₁₂ y ac. fólico) vs. docetaxel (75 mg/m² i.v., día 1 cada 21), en segunda línea de tratamiento del CPCNP avanzado. Tras reclutar y tratar un número de pacientes superior a 500, se observó una

TABLA II

ESTUDIO FASE II DE ALIMTA EN 2ª LÍNEA DE CPCNP (Smit y cols.)

Recaídas < 3 m	100%
Recaída < 1 m	66%
Índice de respuestas	8,9%
Supervivencia mediana	5,7 m
Supervivencia a 1 año	23%
Tiempo mediano hasta la progresión	2,0 m

similitud en datos de eficacia (respuestas: 9,1 vs. 8,8%; supervivencia global: 8,3 vs. 7,9 m; supervivencia a 1 año: 29,7 vs. 29,7%, HR: 0,99; supervivencia libre de progresión: 2,9 vs. 2,9 m, HR: 0,97), aunque un mejor perfil de toxicidad y tolerancia (neutropenias grado 3/4: 5,3 vs. 40,2%, $p < 0,001$; neutropenia febril: 1,9 vs. 12,7%, $p < 0,001$; alopecia grado 3/4: 6,4 vs. 37,7%, $p < 0,001$; diarrea grado 3/4: 0,4 vs. 4,0, $p: 0,006$; hospitalizaciones relacionadas con el fármaco: 7,2 vs. 21,7%, $p < 0,001$; hospitalizaciones por neutropenia febril: 1,5 vs. 13,4%, $p < 0,001$, así como, utilización de factores de crecimiento: 2,6 vs. 19,2%, $p < 0,001$).

También se han estudiado los inhibidores del EGFR en el tratamiento en segunda línea del CPCNP. Tanto el gefitinib, en los estudios IDEAL 1 y 2, el erlotinib en el BR21, y el cetuximab en el presentado en ASCO del 2004, obtienen unos bajos índices de respuestas (9-19, 9 y 7%, respectivamente).

Tanto el IDEAL 1 como el 2 comparaban la administración de dosis de 250 o 500 mg/día po. de gefitinib en pacientes con CPCNP que hubiesen recibido 1 ó 2 líneas de tratamiento o más de 2. En los dos estudios no se observó una mayor actividad de dosis más altas y, si acaso, cierto incremento en los efectos secundarios. El índice de respuestas en el IDEAL 1 fue del 18-19%, mientras que en el 2 fue del 9-12%. Uno de los efectos observados fue lo que se denominó *índice de control de la enferme-*

dad, lográndose en el 54,4 y 42,2%, respectivamente. Este agente no se comparado con el BSC para demostrar su superioridad, y la investigación actualmente va más dirigida a su utilización en pacientes en los que reúnan criterios clínicos de respuesta o presenten mutaciones en el dominio TK del EGFR.

A diferencia del anterior, el erlotinib sí que ha sido comparado en un ensayo fase III con el BSC en los CPCNP que habían recibido una o dos pautas previas de tratamiento (estudio BR.21). En este se incluyeron más de 750 pacientes que fueron randomizados en una proporción 2:1, de los cuales el 50% habían recibido más de dos esquemas terapéuticos previamente. La tasa de respuestas fue reducida (9%), pero al analizar la supervivencia global de los que recibieron erlotinib se observó una ventaja estadísticamente significativa en comparación con el placebo (6,7 vs. 4,7 m; HR: 0,72; $p:0,001$), así como, en el número de pacientes vivos al año de iniciar este tratamiento (31 vs. 21%) y en la supervivencia libre de progresión (9,7 vs. 8,0 sem; HR: 0,64; $p < 0,0001$). Al analizar retrospectivamente los factores clínicos que se asociaban a una mayor actividad, se pudo constatar lo observado con el gefitinib a favor de las mujeres, con adenocarcinoma o carcinoma bronquioloalveolar, no fumadoras y de raza oriental.

El bortezomib (Velcade®) también se ha estudiado en segunda línea de tratamiento del CPCNP, en un estudio randomizado asociado a docetaxel frente borteozmib solo. En un análisis interino presentado en ASCO del 2004 se pudo constatar el beneficio de la combinación frente al agente único (respuestas: 16,1% vs. 10,3%; estabilizaciones: 45,2 vs. 17,2%).

Como resumen final podemos señalar que aunque los resultados de las segundas líneas de tratamiento en el CPCNP siguen siendo pobres, los datos actuales confirman el beneficio de la administración de diversos agentes citostáticos en monoterapia (docetaxel, alimta, etc.). Los nuevos fármacos dirigidos frente a objetivos moleculares concretos son prometedores en un grupo muy específico de pacientes, siendo conveniente en los próximos años, desarrollar más agentes y continuar con el estudio de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli ChG, Sause W, Smith TJ Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353.
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
3. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously treated with Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella RV, 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.
5. Fukuoka H, Yano S, Giaccone G, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
6. Kris M, Natale RB, Herbst R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with Non-small-Cell Lung Cancer. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
7. Shepherd FA, Pereira J, Culeanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) following failure of first line or second line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada. Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 7022.

¿Es posible el tratamiento individualizado en el CPNM?

V. ALBEROLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN

Las respuestas al tratamiento de combinaciones de platinos consideradas estándar en el CPNM avanzado o metastásico sólo alcanzan a un tercio de los pacientes y la mediana de supervivencia no va más allá de los 12 meses. La moderna tecnología aplicada a los estudios genómicos está permitiendo identificar perfiles génicos del tumor y pacientes responsables de la variabilidad de respuesta a la quimioterapia y, lo que es más importante, descubrir nuevos fármacos que actúan sobre determinadas alteraciones genéticas (dianas terapéuticas) responsables de la proliferación y metástasis. Existe una gran expectación sobre la posibilidad de identificar prospectivamente marcadores predictivos de respuesta que puedan hacer realidad la terapéutica individualizada, lo que ya se vislumbra en algunos tumores (LMC, sarcoma GI, linfomas, etc.) (1). En lo que respecta al cáncer de pulmón existen, como vamos a ver, importantes vías de investigación dirigidas a identificar polimorfismos en el genoma humano y mutaciones génicas del tumor capaces de modificar la respuesta a determinados agentes citotóxicos y que permitan por tanto hacer un tratamiento de quimioterapia más selectivo.

La selección de una combinación de quimioterapia de acuerdo a la identificación de factores biológicos predictivos de respuesta responde, de alguna forma, al concepto de tratamiento individualizado (2). Sin embargo, es la utilización de fármacos específicos sobre dianas terapéuticas ("targeted therapy") lo que mejor define en estos momentos el tratamiento personalizado del cáncer (3).

TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO EN BASE A ESTUDIOS GENÓMICOS

Estudios genómicos permiten identificar alteraciones a distintos niveles que pueden ser factores pronósticos de supervivencia a la vez que factores predictivos de respuesta a la quimioterapia o a determinados fármacos que tienen como dianas esas alteraciones génicas. Determinados polimorfismos pueden alterar la expresión de mRNA de genes particulares implicados en la reparación del DNA y en consecuencia modular la res-

puesta a la quimioterapia. Por otro lado la disregulación de la expresión de ciertos genes en el tejido tumoral puede predecir la respuesta a determinados fármacos. Finalmente, las alteraciones del DNA del plasma (mutaciones, LOH, metilaciones, etc.) pueden también utilizarse para discriminar pacientes que pueden o no responder a determinados tratamientos (Fig. 1).

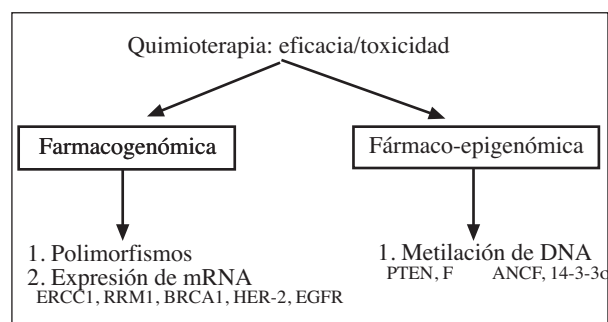


Fig. 1. CPNM. Tratamiento individualizado.

POLIMORFISMOS (SNPS)

Se ha demostrado que determinados polimorfismos simples pueden alterar la expresión de genes de reparación del DNA implicados en la resistencia a los derivados de platino, en particular de la vía NER que interviene separando los aductos platino-ADN. Los genes del grupo D-xeroderma pigmentoso (XPD) y de escisión reparación (excision repair cross-complementing 1) [ERCC1] forman parte de esta vía, y alguno de sus polimorfismos se ha relacionado con la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal y de pulmón tratados con derivados de platino (4,5).

La expresión de ribonucleótido reductasa (mRNA RR) se ha relacionado con la supervivencia en pacientes con CPNM tratados con cisplatino/gemcitabina (6). La subunidad RRM1 es una diana molecular de la gemcitabina e interviene en la vía de reparación NER. Los polimorfismos de RRM1 pueden modular la respuesta a la gemcitabina.

Los folatos desempeñan un papel crítico en la síntesis, reparación y regulación epigenética del DNA. La

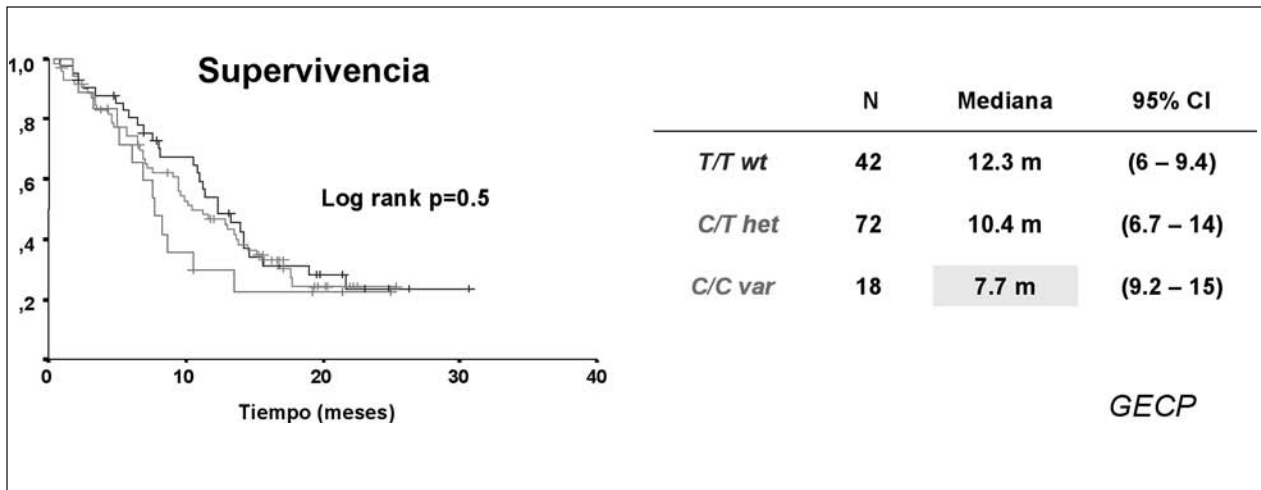


Fig. 2. Quimioterapia gem-cis. Influencia de ERCC1 11U SNP.

homeostasis intracelular de los folatos depende de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) cuya actividad normal es necesaria para mantener las reacciones de metilación incluidas las del DNA. La hipermetilación de genes relacionados con la reparación del daño por cisplatino (FANCF y 14-3-3) condiciona una mayor quimiosensibilidad mientras que la hipometilación es responsable de quimiorresistencia. Se ha demostrado que los polimorfismos de C/T en la posición 677 del gen de la MTHFR disminuyen su actividad influyendo en la metilación del DNA pudiendo condicionar la respuesta a la quimioterapia (7).

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) ha realizado un estudio prospectivo en pacientes con CPNM estadio IV tratados con cisplatino/gemcitabina para valorar la asociación entre diferentes polimorfismos -XPD (Lys751Gln and Asp312Asn), ERCC1 (118 C/T), XRCC1 (Arg399Gln), XRCC3 (Thr241Met), XPD (Asp312Asn) and RRM1 (37C/A), MTHFR-, con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Se encon-

traron diferencias en la supervivencia de acuerdo con determinados SNPs (Figs. 2, 3 y 4) que, aunque no fueron significativas, alcanzaron 2-4 meses para determinados alelos.

EXPRESIÓN GÉNICA DEL TUMOR

Los cambios génicos en el tejido tumoral, detectados por análisis de ADN, ARNm o proteínas pueden condicionar la respuesta a la quimioterapia y constituyen un campo importante de la investigación farmacogenómica. Por otra parte, algunas alteraciones génicas se identifican como dianas terapéuticas y abren el camino al tratamiento molecular del cáncer, perfilándose en el futuro un tratamiento del cáncer individualizado por su perfil génico más que por su diagnóstico anatomoclínico. Hasta el momento se han identificado diversos genes cuya alteración, a título individual, influye en la respuesta a la quimioterapia (Tabla I).

El BRCA1 desempeña un papel importante en la reparación del DNA y los niveles de expresión de mRNA BRCA1 en líneas celulares de cáncer de mama se han relacionado con la sensibilidad a cisplatino (8). Recientemente, Tarón y cols. (9) han evaluado los niveles de mRNA BRCA1 en 55 pacientes intervenidos de CPNM que habían recibido quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina/cisplatino, pudiendo demostrar una clara relación con la supervivencia (Fig. 5).

El ERCC1 (*excision repair cross-complementing 1*) desempeña un papel clave en la reparación del DNA habiéndose sugerido que los pacientes con cáncer de pulmón y niveles bajos de ERCC y, por tanto, poca capacidad de reparación del DNA, responden mejor y tienen una supervivencia mayor cuando son tratados con combinaciones de platinos (10). En 56 pacientes con CPNM estadio IV tratados con cisplatino/gemcitabina, analizamos la expresión de ERCC1 demostrando diferencias significativas de supervivencia según los niveles de expresión (11) (Fig. 6).

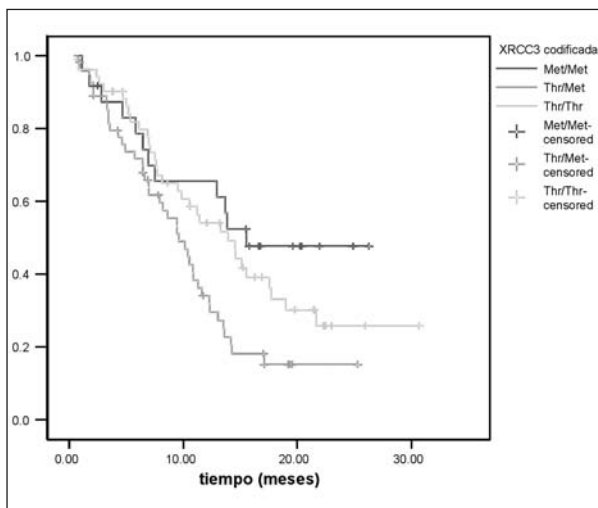


Fig. 3. CPNM. Quimioterapia con gem-cis. Polimorfismos de XRCC3 y supervivencia.

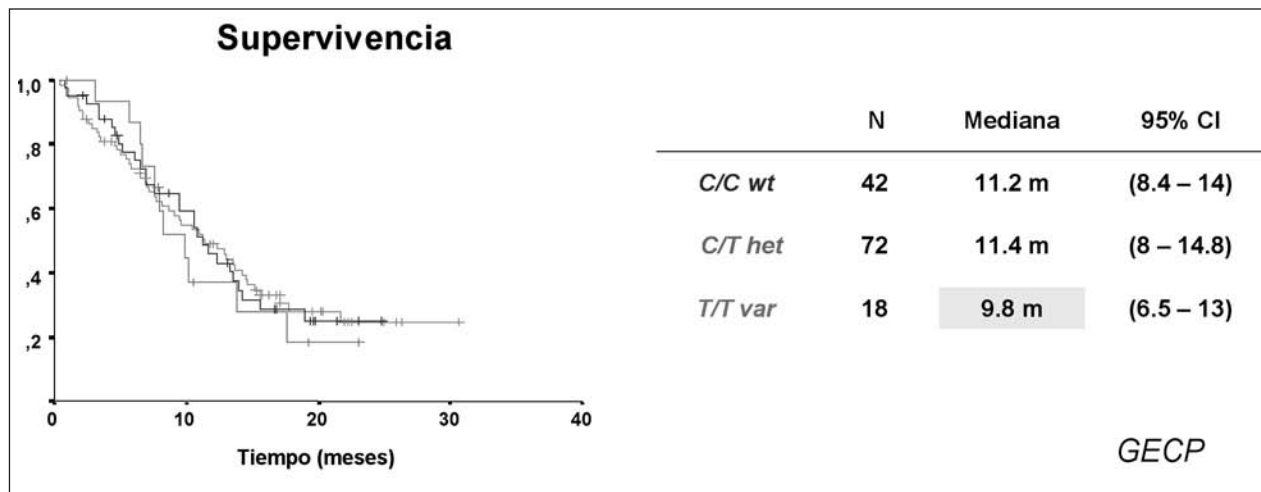


Fig. 4. Quimioterapia gem-cis. Influencia de MTHFR C677T SNP.

TABLA I

MARCADORES MOLECULARES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CPNM

Marcador	Matriz	Método	Tratamiento	Predicción
BRCA1	Proteína ARNm	RT-PCR	Platinos	Niveles bajos: aumento de supervivencia tras quimioterapia neoadyuvante
ERCC1	ARNm	RT-PCR	Platinos	Bajos niveles de expresión: índice superior de respuesta
RRM1	ARNm	RT-PCR	Gemcitabina	Niveles bajos: mejor respuesta y supervivencia
β-tubulina	ADN	PCR	Epotilonas	Mutaciones en codon 277-445: mejor respuesta
HER-2	Proteína/ADN	PCR HC/FISH	Trastuzumab	Mutación de ERBB2: respuesta a Herceptin (?)
EGFR	Proteína/ADN	PCR	Gefitinib	Mutaciones: respuesta a quimioterapia

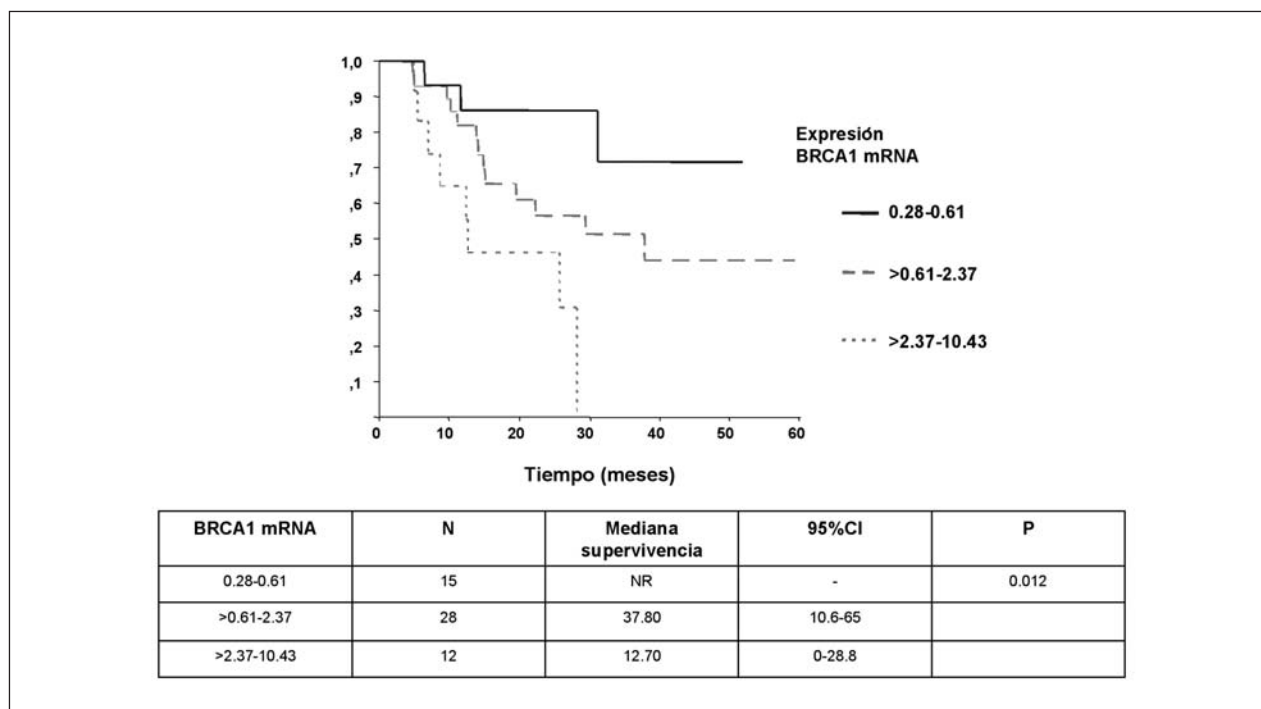


Fig. 5. CPNM. Supervivencia tras gem-cis según expresión de BRCA1.

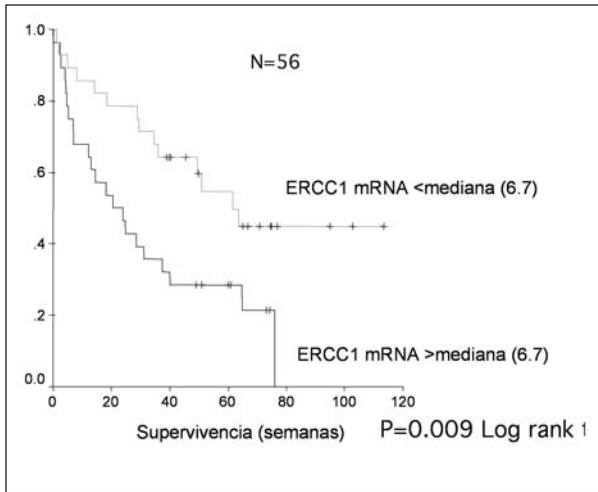


Fig. 6. CPNM. Quimioterapia gem-cis. Supervivencia según expresión ERCC1.

La sobre-expresión de ribonucleótido reductasa (RR) se ha relacionado con la resistencia a gemcitabina (12). Rosell y cols. (13) estudian la expresión de mRNA RRM1 en tejido tumoral de pacientes con CPNM tratados con gemcitabina/cisplatino. El tiempo a la progresión y la supervivencia fueron de 7,6 y 15 meses respectivamente en los pacientes con niveles bajos de RRM1, frente a 4,3 y 6,8 meses en los pacientes con niveles altos.

Las mayores expectativas en el tratamiento individualizado del cáncer nacen con la identificación de mutaciones génicas que constituyen dianas para nuevos fármacos. El descubrimiento del imatinib, inhibidor de kinasas de proteínas de gran eficacia en determinados

tumores, ha suscitado una investigación intensa sobre inhibidores de las proteína-kinasas y su aplicación al tratamiento del cáncer de pulmón. El gefitinib, inhibidor del EGFR, se utilizó en el CPNM en base a los niveles elevados de expresión de EGFR en estos tumores. Aunque en la mayoría de los pacientes no se consiguieron respuestas objetivas en monoterapia ni tampoco añadió eficacia a las combinaciones con quimioterapia (14,15), cerca del 10% de los pacientes experimentaron una importante respuesta clínica. Estudios posteriores han identificado mutaciones activadoras específicas en el dominio tirosina-kinasa del EGFR en este subgrupo de pacientes (16). El screening de estas mutaciones es una de las vías abiertas al tratamiento individualizado en el CPNM. Recientemente se han identificado mutaciones en otro miembro de la familia de receptores de factor de crecimiento, el ERBB2 en adenocarcinomas de pulmón que no guardan relación con su expresión génica (17). Es previsible que la inhibición de estas mutantes con pequeñas moléculas (gefitinib, erlotinib) o

TABLA II

ESTUDIOS FARMACOGENÓMICOS ORIENTADOS POR METILACIÓN GÉNICA ANORMAL

Metilación de MGMT: indicador de sensibilidad al BCNU

Metilación de 14-3-3σ : sensibilidad a cisplatino

Metilación de FANCF: sensibilidad a cisplatino

CHFR: sensibilidad a fármacos antimicrotubulares

Metilación de PTEN: resistencia global a la quimioterapia y nuevos fármacos con dianas moleculares

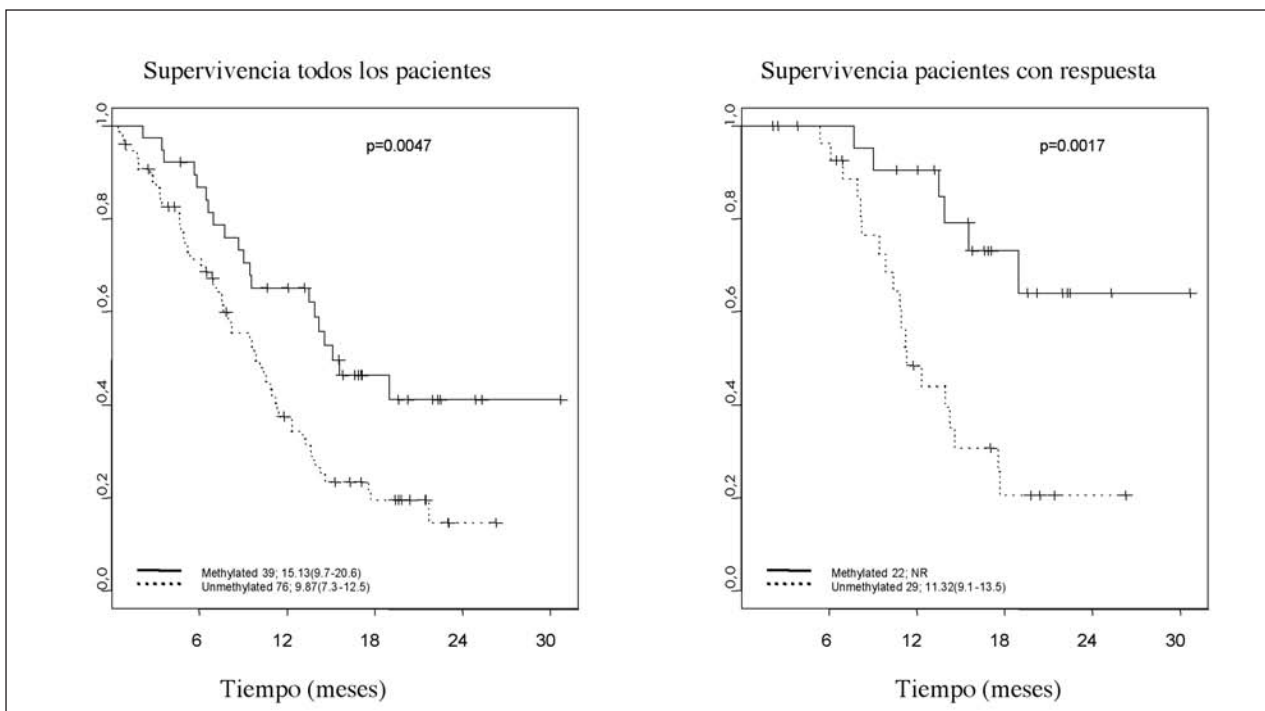


Fig. 7. CPNM. Quimioterapia gem-cis. Supervivencia según metilación del DNA.

anticuerpos monoclonales (trastuzumab) aporte un beneficio a estos pacientes.

METILACIÓN DEL DNA

En el cáncer de pulmón, como en otros tumores, es posible detectar metilación anormal de diferentes genes que puede ser responsable de diferencias en la respuesta a la quimioterapia. Es importante además señalar que en el DNA sérico del paciente con cáncer pueden identificarse estas metilaciones que guardan relación con las del tejido tumoral. La tabla II recoge alguno de los estudios con orientación farmacogenómica en base a la metilación de genes.

Basado en la premisa de que los pacientes con tumores que tienen metilación o se benefician de la combinación de quimioterapia con platinos, el GECP ha estudiado dicha metilación en el DNA circulante de 115 pacientes con CPNM tratados con gemcitabina/cisplatino relacionándolo con la supervivencia. Se encontró metilación en 39 pacientes (34%) y esta se asoció con un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia (18) (Fig. 7).

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

1. Strausberg RL, Simpson AJ, Old LL, Riggins GJ. Oncogenomics and the development of new cancer therapies. *Nature* 2004; 429: 469-74.
2. Chabner BA. Cytotoxic agents in the era of molecular targets and genomics. *The Oncologist* 2002; 7: 34-41.
3. Ross JF, Schenkein DP, Pietrusko R, et al. Targeted therapies for cancer 2004. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 598-609.
4. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298-304.
5. Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1194-203.
6. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1318-25.
7. Friso S, Choi SW, Gireli, et al. A common mutation in the 5,10-methylentetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *PNAS* 2002; 99: 5606-11.
8. Kenedy RD, Quinn JE, Johnston PG, et al. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet* 2002; 360: 107-14.
9. 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.
10. Zeng-Rong N, Paterson J, Alpert L, et al. Elevated DNA repair capacity is associated with intrinsic resistance of lung cancer to chemotherapy. *Cancer Res* 1995; 55: 4760-4.
11. Lord RV, Brabender J, Gandar D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
12. Goan YH, Zhou B, Hu E, et al. Overexpression of ribonucleotide reductase as a mechanism of resistance to 2,2 difluorodeoxycytidine in the human KB cancer cell line. *Cancer Res* 1999; 59: 4204-7.
13. Rosell R, Monzó M, Novello S, et al. Genetic markers of individual chemotherapy response in non-small cell lung cancer (NSCLC): a pharmacogenomic interpretation of an Italian Lung Cancer Project randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 300a (abstr. 1199).
14. Birnbaum A, Ready N. Gefitinib therapy for non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 75-81.
15. Tanovic A, Alfaro V. Gefitinib: current status in the treatment of non-small cell lung cancer. *Drugs Today* 2004; 40: 809-27.
16. 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. *New Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
17. Stephens PH, Hunter Ch, Bignell G, et al. Intragenic ERBB" kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431: 525-6.
18. Ramírez JL, Rosell R, Taron M, et al. 14-3-3? methylation in pre-treatment serum circulating DNA of cisplatin/gemcitabine-treated non-small cell lung cancer patients survival (En prensa).

Nueva hormonoterapia, ventajas en el cáncer de mama avanzado

R. M. PÉREZ CARRIÓN

Servicio de Oncología Médica. M.D. Anderson Internacional. Madrid

Los inhibidores de la Aromatasa representan la nueva hormonoterapia en el carcinoma metastático de mama. Los resultados de los dos estudios multicéntricos, ATAC y letrozole vs. tamoxifeno demuestran que los I.A. obtienen una tasa de respuestas y un tiempo a la progresión más largo que el Tamoxifen.

Estos resultados nos hacen reflexionar acerca de la posibilidad de modificar el orden de utilización de hormonas en las pacientes postmenopáusicas, en el sentido de priorizar los inhibidores de la aromatasa en primer lugar, reservando los antiestrógenos, los puros más concretamente, como paso sucesivo, aunque sería prudente confirmar estos resultados y estudiar la eficacia respectiva en el cruce para apoyar más definitivamente esta tesis.

Estos inhibidores de la aromatasa son selectivos y no interfieren con otros ensayos, como el P450 citocromo; por ello, las pacientes no requieren terapia sustitutiva corticoidea durante un stress agudo, como episodios infecciosos o quirúrgicos. La seguridad de que estas dos drogas son superiores a los viejos agentes hormonales, hará que sean las preferidas para tratamientos de 1ª y 2ª línea.

Las pacientes que alcanzan beneficios clínicos de los tratamientos de 2ª línea y presentan progresión después de la respuesta inicial, pueden ser candidatas a manipulaciones hormonales terciarias, que incluyen progestágenos, como el acetato de megestrol y acetato de medroxi-progesterona. Estas drogas, cuando se usan en dosis farmacológicas, pueden producir una mejoría significativa en la enfermedad, con una duración media de respuesta de 6 meses aproximadamente.

Hay una serie de nuevos antiestrógenos, y de ellos debemos destacar una nueva estructura, faslodex (Fulvestrant®), que en dos estudios randomizados (Internacional y Americano) ha demostrado resultados semejantes al anastrozole.

Cabe otra posibilidad, como se demuestra en algunos ensayos fase II, y es la utilización de un IA (examestano) después del uso de anastrozol o letrozol, con posibilidades de respuesta que alcanzan hasta un 20%, ya que no demuestra resistencia cruzada.

En las tablas I y II se exponen las pautas de tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas y su evolución en los últimos 10 años.

En las enfermas premenopáusicas, después del TAM, o asociado a él (bloqueo completo), la supresión de la fun-

TABLA I

ESQUEMA HORMONOTERAPIA PREMENOPAUSIA		
Antiestrógenos o LH-RH Antagonistas	1ª Línea	Antiestrógenos
LH-RH Antagonistas o Progestágenos o Andrógenos	2ª Línea	LH-RH Antagonistas
Dietilestilbestrol u Ooforectomía	3ª Línea	Inhibidores Aromatasa
Buzdar y cols. 1989	4ª Línea	Andrógenos
		Buzdar y cols. 1999

Primera Línea: LH-RH antagonistas + Inhibidores de la Aromatasa (2004).

TABLA II

ESQUEMA HORMONOTERAPIA POSTMENOPAUSIA		
Antiestrógenos o Progestágenos	1ª Línea	Inhibidores Aromatasa/ Antiestrógenos
Progestágenos o Antiestrógenos	2ª Línea	Inhibidores Aromatasa/ Antiestrógenos
Aminoglutetimida	3ª Línea	Progestágenos
Andrógenos	4ª Línea	Andrógenos
Buzdar y cols. 1989		Buzdar y cols. 1989

ción ovárica es de virtual importancia. Esta acción se puede obtener con agonistas, hormonas luteinizantes o por castración quirúrgica. Como vemos en la tabla I, posterior a la castración, los IAs han demostrado en los últimos años que pueden tener alguna utilidad en las pacientes premenopáusicas, incluso hoy en día el uso de los análogos + IA es una opción válida en 1ª línea, con resultados semejantes a los tratamientos estándar (antiestrógenos, castración).

En las postmenopáusicas, señalar que la 1ª opción serán los IA, más eficaces y más seguros que el tratamiento estándar que hemos utilizado en las últimas décadas: tamoxifeno.

Otra modalidad de tratamiento hormonal que comentaremos, será el tratamiento secuencial, donde existen varios ensayos en fase III con este nuevo enfoque terapéutico: Fulvestrant vs. TAM 1ª línea y anastrozol vs. Fulvestrant 2ª línea, que pueden ofrecer superior eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de 1ª línea en mujeres postmenopáusicas.

Uno de los aspectos más importantes de los que hablaremos, será cómo vencer o retardar la resistencia hormonal. Expondremos los resultados de los primeros ensayos clínicos, donde las nuevas moléculas o anticuerpos monoclonales inhibidores de los factores de

crecimiento, asociados a los IA pueden mejorar los resultados: letrozol + imatinib; letrozol + lapatinib; anastrozol + Herceptin®; Fulvestrant® + Gefitinib®; etc. Pienso que es una línea de investigación muy atractiva e interesante y hay que esperar que tenga resultados esperanzadores.

Por último, comentar que el carcinoma de mama metastático será siempre un campo de experimentación para el desarrollo de la investigación clínica en el terreno hormonal, para que en el futuro sus resultados puedan ser llevados al carcinoma de mama localizado (adyuvante, neoadyuvante).

BIBLIOGRAFÍA

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2:104-107 and 162-5.
2. Huggins C. Control of cancers of man by endocrinology methods. *Review Cancer Res* 1956; 16: 825-30.
3. Griffiths CT, Hall TC, Saba Z, Barlow JJ, Nevinny HB. Preliminary trial of aminoglutethimide in breast cancer. *Cancer* 1973; 32: 31-7.
4. Klijn JGM, De Jong FH. Treatment with luteinizing-hormone releasing hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982, i: 1213-6.
5. Santen RJ, Demers LM, Adlererentz H, et al. Inhibition of aromatase with CGS 16949. A in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 65: 99-104.
6. Hamilton A, Piccart M. Inhibidores de la aromatasa no esteroideos de tercera generación: revisión de sus beneficios clínicos en el tratamiento hormonal de segunda línea del cáncer de mama avanzado. *Annal of Oncology* 1999; 6: 595-603.
7. Pérez Carrión R, Alberola V, Calabresi F, et al. Comparaison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first line hormonal therapy in post-menopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Supl. 7): s 19-s 24.
8. Vorobiof A, Klamberg U, Pérez Carrión R, et al. A randomised open parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole with intramuscular formestane in post-menopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1219-25.
9. Hortobagyi Gabriel N., M.D. Options for treatment of metastatic breast cancer. A.S.C.O. 1999. Educational Book.
10. Buzdar Aman U, M.D. Endocrine Therapy for metastatic breast cancer. ASCO. 1999. Educational Book.
11. B. Arun, MD. Anderson C.C. The combination of Letrozole and Imatinib for metastatic breast cancer. San Antonio 2004.
12. Carlson, R. Goserelin plus Anastrozole for the treatment of premenopausal women with Hormone Receptor Positive, Recurrently Metastatic Breast Cancer. San Antonio 2004.

Quimioterapia oral en cáncer de mama

J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico de Salamanca

La quimioterapia oral ha estado presente desde los albores de la Oncología. En los años 50, se conocían el clorambucil, la ciclofosfamida, el 5-fluoruracilo, el metotrexato, la mercaptopurina y el busulfan. En los años 60, se incorporan el merfalan, las hidroxureas, tio-guanida y procarbacin, en los 70 aparecen las nitrosoureas y el etoposido, en los 80 se comercializan el tegafur, el UFT y la idarubicina. En los 90 se popularizan la temozolamida y la capecitabina y en la presente década, aparece la vinorelbina y más recientemente las epotilonas. Pese al gran número de fármacos, su empleo ha sido escaso entre los oncólogos, posiblemente por dudas sobre su eficacia y el escaso interés de la industria farmacéutica. Como se observa en la lista referida, hubo más interés en los primeros años y posteriormente se fue perdiendo. Sin embargo, en los últimos años gracias a ciertos productos se ha incrementado su uso (Feliu, 2004).

A favor de la quimioterapia oral existen muchos argumentos, entre los que destacan:

- La preferencia de los pacientes.
- La preservación de la calidad de vida.
- Menos complicaciones que la ruta intravenosa.
- Farmacocinética favorable en tratamientos prolongados.
- Costes más reducidos.

En este sentido existen pocos estudios para demostrar lo anteriormente expuesto, y estas ventajas se sustentan más en datos empíricos que en estudios controlados, sin embargo algunos se han realizado, como el de Lui (1997) que encuesta a 103 pacientes sobre sus preferencias y el 90% de ellos, se inclinan por la quimioterapia oral; o el estudio de Borner (2002) en el mismo sentido y resultados similares. Estudios sobre calidad de vida destaca el realizado en pacientes con melanoma con temozolamida versus dacarbacin (Kiebert, 2003), que demuestra mejor calidad de vida en los pacientes con quimioterapia oral. También existen estudios que demuestran el menor índice de complicaciones en pacientes con quimioterapia oral que en estos que es necesaria la perfusión de quimioterapia como el 5-FU (Evans TRJ, 1996). Quizás de los datos más estudiados en los últimos fármacos ha sido el costo, que se demostró menor tanto con UFT como con capecitabina, respecto de quimioterapia i.v. (Moroun J, 2003; Chu E, 2003).

Los argumentos en contra de la quimioterapia oral han sido, fundamentalmente, la impresión de menor eficacia y que su empleo se justificaba sólo con fines paliativos. Quizás estos datos se basen en que la biodisponibilidad era muy dudosa en la mayoría de los fármacos y la preocupación de utilizar dosis subterapéuticas (Schellens JHM, 2000) y la segunda gran limitación ha sido el no cumplimiento del tratamiento. Los pocos estudios que hay van de 17 al 100% de cumplimiento de la toma de medicación oral (Blackwel B, 1973; Cassidy J, 2002).

De los fármacos anteriormente mencionados se han utilizado mediante administración oral en cáncer de mama, la ciclofosfamida (normalmente en combinación tipo CMF), hidroxureas en pacientes con metástasis cerebrales, y el etoposido en pacientes con cáncer de mama metastásico (Luch, 1999).

En los años 90 se emplearon las fluoropirimidinas orales (tegafur y UFT) con unos estudios un tanto anárquicos, existen ensayos, tanto en cáncer de mama metastático, como en cáncer local como terapia complementaria y en monoterapia como en combinación (Urien S, 2003; Gammarini CM, 2002; Ogawa Y, 2003; Kasumi, 2003), por lo cual su empleo ha sido precario y con resultados contradictorios. No hay ningún estudio fase III bien diseñado en cáncer de mama; los únicos estudios comparativos son en cáncer de colon y los resultados de costo y eficacia se extrapolan al cáncer de mama.

El verdadero desarrollo de las fluoropirimidinas orales en cáncer de mama ha sido con la capecitabina, con estudios bien diseñados que han demostrado su eficacia y seguridad y más recientemente otros fármacos como la vinorelbina se ha incorporado al arsenal de quimioterapia oral.

CAPECITABINA EN CÁNCER DE MAMA

Actualmente aprobada para el tratamiento del cáncer de mama tras fracaso a antraciclina y taxanos. Actúa como prodroga que sufre activación enzimática en los sitios tumorales, mimetizando los efectos del 5-FU clásico en infusión continua (Kaklamani V, 2003). Su biodisponibilidad oral alcanza el 100%, aunque puede dis-

minuir si se administra con alimentos. Sufre metabolismo hepático y es excretada por orina en un 95% a las 12 horas de su administración, y sólo el 3% por heces (Miwa M, 1998).

En su desarrollo se llevaron a cabo tres estudios fases I. El primero usó capecitabina a dosis de 1.250 mg/m² cada 12 horas durante 14 días cada 21, con una TLD en forma de diarrea, hipotensión y leucopenia (Mc Kean, 1998). El segundo utilizó una dosis continua de 1.331 mg/m²/día durante 42 días consecutivos y, finalmente, el tercero combinó capecitabina y leucovorín. La dosis actualmente recomendada para los estudios fase II es de 1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días cada 21, 30 minutos después de haber comido. No se necesita inicialmente reducción de dosis, salvo ClCr de 30-50 ml/mn, recomendándose reducir la dosis un 75%, y no se administrará en caso de niveles de ClCr menores a 30 (Wagtf A, 2003).

La toxicidad más relevante es el síndrome mano-pie, con una incidencia del 40-60%, pero siendo grave sólo en el 15% (Cox E, 1999). La segunda TLD es la toxicidad digestiva, en forma de diarrea y/o mucositis, que puede ser grave en un 15 y 7% respectivamente (Blum J, 1999).

Se han realizado estudios prospectivos fase II en monoterapia en pacientes con CMM previamente tratados. En uno de ellos se comparó capecitabina contra paclitaxel tras fracaso a antraciclina, obteniéndose un 26% de respuestas, con TTP de 3 meses y supervivencia global de 7,6 y 9,4 meses (Talbot A, 2002). En pacientes pretratadas con taxanos, las tasas de respuestas oscilan entre 18-41%. En un análisis retrospectivo de uno de los estudios, la respuesta obtenida en pacientes con verdadera resistencia a antraciclina y taxanos fue del 29%, con tiempo duración de la respuesta de 2,8 a 10 meses (Blum JL, 2001).

En primera línea ha sido comparada contra el CMF de 21 días, en un estudio multicéntrico randomizado, demostrando su superioridad, con tasas de respuesta del 30 vs. 16% y TTP de 4,1 vs. 3 meses (OShaughnessy JA, 2001).

Quizás uno de los estudios más importantes es el de capecitabina + docetaxel vs. docetaxel en pacientes pretratadas con antraciclina, donde se demostró la superioridad de la combinación en supervivencia y en tiempo a la progresión, aunque con mayor toxicidad (OShaughnessy JA, 2002).

Estudios de taxanos en combinación con capecitabina o capecitabina en monoterapia y al fracaso taxanos, han demostrado igual supervivencia y mejor perfil de toxicidades en la terapia secuencial (Reyes, 2003).

Se han iniciado los estudios en adyuvancia entre los que destacarían:

—El estudio CALGB 49907 en pacientes ancianas de alto riesgo se compara AC o CMF vs. Capecitabina.

—El estudio de GEICAM 2003-10, que compara EC seguido de docetaxel vs. ET seguido de capecitabina en pacientes con g+, con un esquema similar hay un estudio americano de AC seguido de docetaxel vs. AC seguido de capecitabina.

—Estudios en neoadyuvancia están en marcha con las diferentes secuencias.

En definitiva, capecitabina es uno de los agentes más prometedores en CMM, habiendo demostrado actividad tanto en primera línea como en progresión a taxanos y antraciclina.

VINORELBINA EN CÁNCER DE MAMA

La quimioterapia en cáncer de mama avanzado busca, como ya hemos comentado la paliación; vinorelbina administrada de forma parenteral tiene una tasa de respuesta del 35-50% con aceptable toxicidad (Romero A, 1994).

La calidad de vida es fundamental y para el paciente es más aceptable la vía oral, por ello se iniciaron los estudios de vinorelbina oral en 1987, pero el impulso definitivo fue en 1994 con estudios fase I que evaluaron las dosis de 60, 89 y 100 mg/m² semanalmente en 27 pacientes. La dosis máxima tolerable fue de 100 mg/m² y la toxicidad limitante neutropenia, náuseas, vómitos y estreñimiento. La dosis recomendada fue la de 80 mg/m². La correspondencia según la biodisponibilidad es de 30 mg/m² de IV (Bonnetterre, 2001).

Estudios fase II se han demostrado respuestas de 31% y una mediana de tiempo a la progresión de 17,4 semanas. La neutropenia fue la toxicidad más importante (Freyer, 2003).

En combinación con otros fármacos como epirubicina, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, y ciclofosfamida oral. Han demostrado seguridad en su empleo y eficacia (Verril, 2003; Delva, 2004; December 2004).

EPOTILONAS EN CÁNCER DE MAMA

Las epotilonas son una nueva clase de agentes no taxanos inductores de la polimerización de la tubulina, obtenidos por fermentación de la mixobacteria *Sorangium cellulosum* (Holfe 1996). Su actividad citotóxica al igual que los taxanos, es la estabilización de los microtúbulos, provocando un paro mitótico en la transición G2/M.

BMS-247550 (Lin 2003) es un derivado del producto natural epotilona B, y en los ensayos fase II (CA163009 y CA163010) en monoterapia ha demostrado que posee una actividad notable en pacientes con cáncer de mama sensible y resistente a los taxanos. Actualmente existen estudios en fase III en combinación con otros fármacos.

CONCLUSIONES

Aunque como comentaba al principio la quimioterapia oral ha sido la hermana pobre de la oncología, en cáncer de mama, en estos momentos, la consolidación de la capecitabina, no como un fármaco para pacientes en mal estado general o ancianas que han sido uno de los nichos de la quimioterapia oral, si no, como un fármaco más, va a permitir no sólo ganar en comodidad, economía calidad de vida, etc., sino en lograr nuevos diseños terapéuticos, como pueden ser las terapias secuenciales o las terapias de manteni-

miento. Por tanto, la quimioterapia oral se consolida en nuestros días como una alternativa eficaz y segura, tanto en primera como en segunda línea de cáncer de mama metastásico y en un futuro próximo en cáncer

de mama locorregional en terapia neoadyuvante y adyuvante. Además es necesario investigar nuevas estrategias y esquemas que son más lógicos y factibles con quimioterapia oral.

BIBLIOGRAFÍA

- Blackwell B. Drug therapy patient compliance. *N Engl J Med* 1973; 289: 249-52.
- Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92 (7): 1759-68.
- Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17(2): 485-93.
- Bonneterre J, Chevalier B, Focun C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer *Ann Oncol* 2001; 12: 1683-91.
- Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 349-58.
- Cassidy J, Twelves C, Voan Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: favorable safety profile compared with intravenous 5 fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566-75.
- Chu E, Dfaz-Rubio E, Marshall JE, et al. Economic analysis of potential medical cost saving of XELOX (capecitabine and oxaliplatin combination) in metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 269 (abstract 1080).
- Cox J, Pazdur R, Thibault A, et al. Phase III trial of Xeloda in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology, 1999.
- Evans TRJ, Loftis FJ, Mansi JL, et al. A phase II study of continuous-infusion 5- fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1260-4.
- December, et al. A phase I/II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first o second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. 27 Sn Antonio Breast Cancer Symposium, 2004 (poster 1080).
- Delva R, et al. Phase I study of oral vinorelbine an paclitaxel in metastatic breast cancer. *ESMO*, 2004 (abstract 167).
- Felui J, Espinosa E, Castro J, et al. Oral chemotherapy: potential benefits and limitations. *Rev Oncol* 2004; 6: 335-40.
- Freyer G, Delozier T, Lichinister M. Phase II study of oral vinorelbine in first- line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35-40.
- Holfe G, et al. Epothilone A and B – Novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and confirmation in solution. *Agnew Chem Int Ed Engl* 1996; 35: 1567-9.
- Kaklamani V, Gradishar W. Rol of Capecitabina in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3(2): 137-44.
- Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. Health related quality of life in patient with advanced metastatic melanoma; results of randomised phase III study comparing temozolamide with dacarbazine. *Cancer Invest* 2003; 21: 821-9.
- Lin N, Brakora K, Seiden M. BMS-247550 Bristol-Myers Squibb/GBF. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4 (6): 746-56.
- Liu G, Franssen E, Fitch M, et al. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
- Lluch A, Paz L, Solá C. Quimioterapia en cáncer de mama. En: Cortés Funes, Díaz-Rubio, García Conde. *Oncología Médica*. Madrid: Novasidonia Oncología, 1999. p. 910-33.
- Mackean M, Planning A, Twelves C, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 2977-85.
- Maroun J, Asche C, Romeyer F, et al. A cost comparison of oral tegafur plus uracil/folinic acid and parenteral fluorouracil for colorectal cancer in Canada. *Pharmacoeconomist* 2003; 21: 1039-51.
- Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissues. *Eur J Cancer* 1998; 34(8): 1274-81.
- O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for antracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002; (Supl. 16): 4-12.
- Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomised, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (9): 1247-54.
- Romero A, Rabinovitch MG, Vallejo C, et al. Vinorelbina as first line and second line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 13: 2722-30.
- Schellens JHM, Malingre MM, Kruijtzter CMF, et al. Modulation of oral bioavailability of anti-cancer drugs: from mouse to man. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 103-10.
- Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba Conejo E, Ackland S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002; 86 (9): 1367-72.
- Urien S, Fumoleau P, Campone M. Oral UFT and cyclophosphamide combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2003; 23 (4): 3453-7.
- Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J, Abe R, Nomura Y, Sugimachi K, et al. Meta-analysis of five studies on tegafur plus uracil (UFT) as post-operative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 2003; 64 (2): 146-53.
- Verril, et al. A phase II study of vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin as first line chemotherapy of metastatic breast cancer. *EJC Supp* 2003; Vol I: S138-S139.
- Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL. Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. *Drugs* 2003; 63 (2): 217-36.

Antraciclinas liposomiales en el tratamiento del cáncer de mama

M. MARTÍN, J. PUENTE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas son una de las familias de fármacos más activas en el cáncer de mama metastático, con tasa de respuesta como agente único en primera línea entre el 25 y 40% en ensayos fase III. Sin embargo, sus potenciales toxicidades aguda (alopecia, mucositis) y, sobre todo, acumulativa (miocardiopatía dilatada), limitan su uso en el tiempo. Por encima de una dosis de 450 mg/m² (referida a doxorubicina), el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva aumenta progresivamente.

Con el fin de reducir las toxicidades de las antraciclinas que dependen del máximo pico sérico del fármaco tras su administración en bolus intravenoso, se han diseñado varias formulaciones de antraciclinas encapsuladas en liposomas. Los liposomas son estructuras esféricas formadas por una capa (única o doble) de lípidos anfipáticos (hidro y liposoluble), que encierran en su interior un compartimento acuoso en el que se introduce un medicamento hidrosoluble. Los liposomas también pueden servir de transportadores de medicamentos liposolubles (en el interior de la bicapa lipídica). Cuando se administran por vía endovenosa, las formulaciones liposómicas se utilizan para facilitar el transporte por el torrente sanguíneo de fármacos poco solubles, o para proteger al fármaco vehiculizado de los sistemas encargados de su metabolismo y eliminación en el interior del organismo (habitualmente hígado y riñón). Las formulaciones liposomiales alteran las características farmacocinéticas de la sustancia vehiculizada (en nuestro caso, antraciclinas). Como consecuencia de ello se modifica la vida media del producto que transportan, o se favorece un acúmulo selectivo en ciertos órganos en detrimento de otros, lo que se traduce en una distinta actividad y perfil de toxicidad del medicamento vehiculizado. La estabilidad del liposoma en el torrente sanguíneo es una de las condiciones fundamentales para que se logre este objetivo.

Existen actualmente comercializadas tres antraciclinas liposomiales (Fig. 1). Daunoxome® (daunorubicina liposomial), Myocet® (doxorubicina liposomial) y Caelyx® (doxorubicina liposomial pegilada). El Daunoxone® no ha sido utilizado en cáncer de mama. Describimos a continuación las características diferenciales y experiencia clínica con Myocet® y Caelyx®.

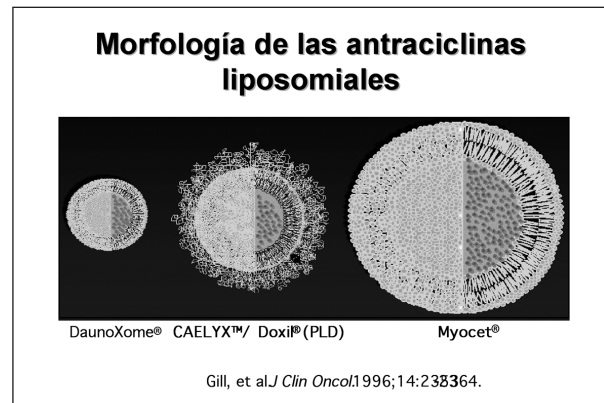


Fig. 1.

MYOCET®

Myocet® está formado por una combinación equimolar (1:1) de ovofosfatidilcolina y colesterol. Myocet® contiene liposomas convencionales, preparados a partir de lípidos naturales y la carga de su superficie es negativa (aniónica) para facilitar su solubilidad. Esta preparación se fabrica en la farmacia del hospital a partir de los compuestos lipídicos de que consta. El producto se presenta “en bruto”, con la sustancia vehiculizada (doxorubicina) y los lípidos que formarían los liposomas por separado. Los componentes del liposoma se almacenan en el frigorífico en su fase líquida o bien se guardan liofilizados. En el momento de la preparación son calentados y pasan a fase de gel (liposoma). La sustancia vehiculizada, doxorubicina, se incorpora al interior del liposoma por un proceso de agitación física y por gradiente de pH. Todo este proceso lleva alrededor de 15-30 minutos, hasta que finalmente se forman los glomérulos liposómicos con las moléculas de doxorubicina atrapadas en su interior. Los liposomas son de un tamaño relativamente grande (150-180 nm).

Estos liposomas son retirados de la circulación de forma relativamente rápida, aunque la vida media de la doxorubicina vehiculizada es algo mayor que la de la doxorubicina libre. Esta administración simula una infusión continua, con lo que se reducen ciertos efectos secundarios respecto a la administración “en bolo”, aunque el área bajo la curva de concentración/tiempo no se modifica de manera muy significativa.

Myocet® está aprobado en Europa en combinación con ciclofosfamida para primera línea de tratamiento del cáncer de mama. Dos estudios randomizados han comparado Myocet®, sólo o en combinación, con antraciclinas convencionales. En el primero de ellos, Jarris y cols. aleatorizaron a 224 pacientes para recibir Myocet® 75 mg/m² cada 3 semanas o doxorubicina a la misma dosis. Las respuestas fueron similares (26%), pero la cardiotoxicidad de Myocet® fue menor. La mielosupresión fue la principal toxicidad en ambos tratamientos. Batist y cols. compararon Myocet® 60 mg/m² en combinación con 600 mg/m² de ciclofosfamida día 1 cada 3 semanas con la clásica pauta AC (60 mg/m² de doxorubicina) en 279 pacientes con cáncer de mama metastásico. La tasa de respuesta fue idéntica en ambos grupos (43%) y la toxicidad cardiaca menor con Myocet®.

CAELYX®

El liposoma de Caelyx® es más complejo y está formado por fosfatidil colina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoil fosfatidiletanolamina y metoxipoiétilenglicol 2000 (M-PEG). Son pequeños (85-100 nm). La cubierta liposómica queda recubierta a su vez por un polímero de metoxipoliétilenglicol (PEG). Caelyx® es una formulación de doxorubicina que se administra vehiculizada en el interior de un liposoma pegilado con metoxipoliétilenglicol (MPEG). La superficie de los liposomas pegilados contiene polímeros hidrofílicos que actúan como una cubierta protectora entre la droga, que circula en el interior del complejo, y los componentes plasmáticos. Además, la pegilación da estabilidad al liposoma en el interior del torrente sanguíneo y evita que el fármaco atraviese con facilidad la pared vascular de los capilares normales, y también que sea reconocido y destruido por las células del SMF, por lo que se incrementa su vida media plasmática y los complejos pegilados circulan por el plasma de forma prolongada (T_{1/2} 55 horas, frente a menos de 1 hora para la doxorubicina convencional). La pegilación evita que se produzca un pico plasmático de doxorubicina inmediatamente después de su administración. Este pico plasmático parece estar directamente relacionado con el efecto cardiotoxi-

co del fármaco, lo cual explica la menor cardiotoxicidad de la forma pegilada. Además se ha comprobado una menor frecuencia de alopecia y toxicidad hematológica. No obstante, y debido a su mayor tendencia a acumularse en piel y mucosas, existe una probabilidad en torno al 20% de aparición de mucositis y/o de eritrodismesia palmoplantar.

La eficacia y seguridad de Caelyx® en el tratamiento del cáncer de mama metastásico han sido estudiados en numerosos estudios fase II y dos estudios fase III, a los que nos referiremos en particular más adelante.

Como agente único, a dosis de 45-60 mg/m², la actividad del fármaco se sitúa próxima al 30%, siendo sus principales toxicidades neutropenia, mucositis, y síndrome mano-pie, cuya importancia se reduce mucho administrando el medicamento cada 4 semanas.

El fármaco ha sido combinado con vinorelbina, gemcitabina, taxol, taxotere, y ciclofosfamida con resultados prometedores.

Dos estudios fase III han sido conducidos hasta ahora. En el más antiguo, Caelyx® fue tan eficaz como vinorelbina o la combinación de mitomicina C y vimblastina en pacientes refractarias a taxanos. En el segundo, que sirvió para el registro del fármaco, 509 mujeres con cáncer de mama metastásico fueron aleatorizadas para recibir Caelyx® (50 mg/m² cada 4 semanas) o doxorubicina (60 mg/m² cada 3 semanas). La eficacia de ambos tratamientos fue similar y la tolerancia cardiaca de Caelyx® muy superior.

PERPECTIVAS FUTURAS

Las características particulares de las antraciclinas liposomiales convierten a estos fármacos en candidatos para diversos papeles terapéuticos. Al margen de su uso ya validado en mujeres metastásicas en riesgo de cardiotoxicidad, el uso en adyuvancia, en particular en mujeres con riesgo para toxicidad cardiaca es uno de ellos. La asociación con trastuzumab, ya ensayada en 4 ó 5 estudios prometedores, es otro de los campos en activa investigación. Por último, el uso como terapia de mantenimiento tras la inducción de una respuesta con tratamiento convencional está siendo validado en un estudio fase III del grupo GEICAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papahadjopoulos D, Allen TN, Gabizon A. Sterically stabilized liposomes: improvement in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy. PNAS 1991; 88: 11460-4.
2. Northfelt D, et al. Pharmacokinetics (PK), tumor localization (TL) and safety of Caelyx/Doxil (liposomal doxorubicin) in AIDS patients with Kaposi's sarcoma (AIDS-KS). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1993; 12: A51.
3. Allen TM. Long circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery. Trend Pharmac Sci 1994; 15: 215-20.
4. Rivera E. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. The Oncologist 2003; 8 (Supl. 2): 3-9.

Avances en el cáncer de mama

G. PÉREZ MANGA

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

La presencia de nuevos fármacos y el mejor conocimiento de la biología ha revolucionado el tratamiento del carcinoma de mama en sus vertientes de adyuvante, neoadyuvante y de la enfermedad metastásica.

La introducción de los taxanos en el tratamiento del carcinoma de mama, ha demostrado un aumento de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que la conseguida con regímenes como AC y FAC. En efecto, la administración de 4 ciclos de taxol después de 4 ciclos de AC fue superior al AC x 4 solo. La supervivencia global y libre de enfermedad fue estadísticamente superior para la combinación (1). En otro estudio con la misma combinación (2), hasta ahora sólo se ha encontrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mejor para la combinación.

El estudio TAC *versus* FAC en el que se compara la administración de docetaxel con la de fluorouracilo, muestra un significativo aumento de la supervivencia en los tratados con el taxano. Aunque hay algunos estudios pendientes de publicación en los que se comparan regímenes con taxanos frente a otros que no los tienen, parece razonable, en el momento actual, incluir los taxanos en los regímenes adyuvantes en pacientes con ganglios positivos.

La administración más frecuente con aumento de la densidad de dosis parece mejorar los resultados (4).

Hay múltiples estudios en los que se incluye el Herceptin® en el tratamiento adyuvante, entre los cuales el NSABP, B-321, el HERA y el BCIRG 006 son los más importantes.

Recientemente, se han introducido nuevos fármacos en el tratamiento adyuvante del carcinoma mamario. Los excelentes resultados obtenidos en la enfermedad

metastásica con la capecitabina y su capacidad para combinar con otros, ha hecho que sea una de los elegidos para ser testado en el tratamiento adyuvante.

El tratamiento preoperatorio fue inicialmente empleado en los pacientes con tumores localmente avanzados en los que la cirugía no era posible. Posteriormente, se ha ido empleando en tumores más pequeños. El estudio NSABP,B-18 (5) demostró que la administración del tratamiento previo a la cirugía, no disminuía las posibilidades de curación y aumentaba las posibilidades de conservar la mama cuando se comparaba con el mismo esquema de tratamiento administrado de forma adyuvante. Este estudio demostró además la importancia de conseguir una remisión histológica completa para la supervivencia libre de enfermedad y la global.

El estudio NSABP,B-27, demostró que la administración secuencial de 4AC → 4D es superior a la administración de 4AC solamente. Las diferencias en tasa de respuestas patológicas completas y en tasa de pacientes con ganglios negativos fueron estadísticamente significativas a favor de la combinación (6).

La duda de si la mejor respuesta de la combinación era debida al empleo de más tiempo de tratamiento o de docetaxel, fue resuelta con el estudio de Aberdeen (7) el cual demostró que el aumento del número de ciclos mejoraba la tasa de respuestas pero que el incremento era muy superior cuando a 4 ciclos de CAVP se añadían 4 ciclos de docetaxel que cuando se administraban 8 ciclos de CAVP.

Múltiples estudios están valorando el papel de los taxanos solos o en combinación con otros fármacos en el tratamiento neoadyuvante del carcinoma de mama.

TABLA I
SUPERVIVENCIA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Periodo	Nº pacientes	S. media	%S. a 3 años	%S. a 5 años
1974-1979	93	11 m	15	10
1980-1984	217	16 m	27	14
1985-1989	236	21 m	36	23
1990-1994	188	27 m	42	29
1995-2000	108	51 m	61	40

En pacientes que sobre-expresan Her-2 neu parece razonable asociar a la quimioterapia el Herceptin®. En un estudio publicado recientemente en forma de resumen, el tratamiento con trastuzumab asociado a paclitaxel y FEC secuenciales, mejoraba en casi tres veces más la tasa de remisiones completas patológicas que cuando se empleaba la misma quimioterapia sin el anticuerpo monoclonal (8).

En la enfermedad metastásica, los nuevos fármacos, solos o en combinación, han dado tasas de respuesta mejores que las que se obtenían con las combinaciones anteriores. En conjunto, se ha visto un claro

incremento de la supervivencia que ha pasado de poco menos de un año hasta más de 51 meses en el periodo 1995-2000 (9). Es de esperar que en el próximo quinquenio mejoren los resultados al introducirse en el análisis el impacto producido por los taxanos, capecitabina, gencitabina, etc.

Las combinaciones con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con Fish positivo o sobre-expresión de Her-2-neu, han obtenido, en general, mayor número de respuestas y de mayor duración que las obtenidas con los citostáticos (10-13).

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.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 4a.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001,55 months follow up. Data presented at the 2003 meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. (abstract 180).
- Citron ML, Berry DA, Cirrincione 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.
- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer:nine years results from national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96.
- 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 the national surgical adjuvant Breast and Bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165.
- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response to Docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456.
- Buzdar AU, Hunt K, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete response (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab(h), paclitaxel(p) and antraciline containing chemotherapy(CT): initial results of a randomized trial in operable breast cancer(bc) with HER/2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 7 (a 520).
- Giordano SH, Buzdar AU, Kau SWC, et al. Improvement in breast cancer survival: results from M.D. Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 54 (abstract 212).
- Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2714.
- Pegram, M, Hsu, S, Lewis, G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783.
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722.

Novedades en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología

Está bien establecida la capacidad de la quimioterapia neoadyuvante de incrementar las tasas de cirugía conservadora, sin que ello modifique la supervivencia frente a esquemas similares administrados en adyuvancia (ensayos NSABP B-18 y EORTC 10902). Sin embargo, esta modalidad terapéutica todavía deber cumplir algún objetivo mayor además del puramente local para poder ser aceptada como el tratamiento estándar en pacientes operables.

Hasta la fecha, el adelanto más significativo aportado por las terapias neoadyuvantes reside en poder ajustar el pronóstico de las pacientes en función de la respuesta obtenida en el tumor primario. Así, la respuesta completa patológica (RCp) identifica a un grupo de pacientes con excelente pronóstico vital. La mala noticia es que este beneficio es contrarrestado por una agravación del pronóstico en las pacientes que no obtienen esta respuesta, o que mantienen afectación axilar.

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos en neoadyuvancia con el objetivo de demostrar una utilidad más allá del resultado local. Una primera aproximación ha sido con la incorporación de los taxanos (docetaxel y paclitaxel) y en menor medida de otros compuestos (vinorelbina, gencitabina, capecitabina, herceptin) en largos estudios randomizados (NSABP B-27, ECTO-1, etc.). La segunda línea de desarrollo viene por identificar marcadores biológicos que identifiquen los tumores más quimiosensibles y que por tanto no pueda definir en qué grupo de pacientes la quimioterapia (neoadyuvante o no) aporta mayores beneficios en supervivencia.

INCORPORACIÓN DE LOS TAXANOS EN ESQUEMAS DE NEOADYUVANCIA

De forma consistente, los estudios incorporando paclitaxel o docetaxel a esquemas clásicos permiten doblar la tasa de RCp. Los primeros datos de supervivencia son también coincidentes con los ensayos en adyuvancia, y su incorporación incrementa la supervivencia libre de enfermedad.

Un único estudio analiza el beneficio de una neoadyuvancia con taxanos frente a cirugía de inicio. El estudio conducido por el European Cooperative Trial

in Operable Breast Cancer (OCTO-1) ha publicado los resultados del tratamiento locoregional tras cirugía. El estudio compara en cáncer de mama precoz ($T > 2$ cm), dos estrategias: neoadyuvancia con APx4 \rightarrow CMF_{x4} frente a QT adyuvante con dos esquemas, uno con el mismo tratamiento y dosis que el utilizado en neoadyuvancia, y el otro (grupo control), con el esquema clásico de A (75)_{x4} \rightarrow CMF_{x4}. Analiza los resultados de 892 pacientes (270 con neoadyuvancia frente a 622 operadas de entrada). Se obtiene un 52% RG (27% tras AT y 25% más tras CMF). Se constató ausencia de enfermedad invasiva en un 23% de casos. La cirugía conservadora fue más frecuente en los pacientes tras neoadyuvancia (71/35%) así como axila negativa (61/38%).

El papel del docetaxel (D) en neoadyuvancia ha sido blanco de múltiples estudios. El más amplio, NSABP-B-27, incluyó a 2.411 mujeres con cáncer de mama operable, estadios T1c-3 N0-1. Se aleatorizaba en tres ramas; todas ellas con QT neoadyuvante con AC_{x4}, seguido de cirugía (grupos A y B) y de adyuvancia con D_{x4} (grupo B); la tercera (Grupo C) recibía AC_{x4} \rightarrow D_{x4} previo a cirugía. Tras cirugía, la tasa de RCp es superior para el grupo de C (25,6%) frente a 13,7% de los grupos A+B. También la tasa de afectación axilar fue menor en el grupo C (40,5%) frente al resto (48,5%). Recientemente se han presentado datos de seguimiento a más de 5 años; y aunque en los objetivos principales (SLE y SG) la adición de D (grupos B+C frente a grupo A) no aporta beneficios significativos, sí se observa una reducción en el número de eventos específicos que es claramente significativo en el grupo de AC+D en neoadyuvancia completa.

Un segundo estudio de especial interés es el realizado por el grupo de la universidad de Aberdeen en 162 pacientes. Tras una quimioterapia de inducción con CVAP_{x4} las pacientes eran separadas en función de la respuesta clínica obtenida. Las pacientes con respuesta clínica eran randomizadas a proseguir CVAP x 4 ciclos suplementarios (52 pacientes) o a docetaxel x 4 (52 pacientes). Por su parte, las pacientes sin respuesta inicial recibían D_{x4} (55 pacientes). La tasa de RCp en el grupo de sensibles se duplicó con el D (31 vs. 15%); sin embargo, en las inicialmente resistentes, sólo 1 paciente (2%) obtuvo una RCp.

IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES PREDICTIVOS DE QUIMIOSENSIBILIDAD

Se han tratado de identificar marcadores, clínicos o moleculares, capaces de predecir la sensibilidad o resistencia a terapias sistémicas. Tan sólo el grado histológico elevado y la ausencia de receptores hormonales (RH) se han revelado significativos en este sentido. Pero la aplicabilidad real de estos marcadores es la de desestimar quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores de bajo grado y alta expresión de RH.

Una aplicabilidad reciente ha sido la incorporación de Trastuzumab (Herceptin®) en pequeños ensayos clínicos en neoadyuvancia. En tumores con la sobreexpresión de HER-2, la adición de Herceptin, a esquemas con taxanos ± antraciclinas permite obtener tasas de RCp cercanas al 50%. Estos resultados deben ser confirmados por estudios controlados y con mayor muestra, pero señala que la selección de pacientes en función de factores determinantes de quimiosensibilidad es una forma eficaz de optimizar tratamientos.

La tecnología de los microarrays o microchips, basa-

da en la cuantificación de un ilimitado número de secuencias específicas de ARNm, permite comparar los perfiles de expresión genómica (de ARNm) de diferentes tumores y correlacionarlos con la respuesta del tumor o la toxicidad del individuo frente a un determinado tratamiento. Este concepto es definido como farmacogenética o farmacogenómica. Los estudios en neoadyuvancia incorporando análisis farmacogenómico son cada vez más numerosos y diseñados con el objetivo de definir firmas genéticas capaces de predecir la quimiosensibilidad. Los resultados preliminares de estos estudios señalan a algunos de los genes predictivos; que estarían implicados en rutas metabólicas de los distintos fármacos, en la síntesis de ADN, y en mecanismos de remodelación de la matriz extracelular. La tecnología del GEP es un instrumento potencialmente utilizable para predeterminar el grado de sensibilidad de un tumor a una terapia concreta, y determinar el tratamiento óptimo en cada caso de forma individualizada. Estos estudios se complementan con estudios retrospectivos sobre largas series y estudios prospectivos confirmatorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a.
4. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. 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(22): 4165-74.
5. Bear HD, Anderson S, Smith RE, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 2004 (26).
6. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
7. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): 109-18.
8. Helena CR, Slamon D, DeBruhl ND, et al. A phase II neoadjuvant study of Taxotere/Carboplatin/Herceptin, (T/C/H) for locally advanced breast cancer: comparison of breast exam and imaging in assessing tumor response. San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 2004 (2094).
9. 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). San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 2004 (3041).
10. Grant GM, Fortney A, Gorreta F, et al. Microarrays in cancer research. *Anticancer Res* 2004; 24 (2A): 441-8.
11. 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.
12. Llombart-Cussac A, Moreno-Bueno G, Ruiz A, et al. Gene expression profiling (GEP) for the prediction of response to neoadjuvant paclitaxel and gemcitabine in breast cancer (BC). Preliminary results from a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings 2004; 22: 580.

Papel de los taxanos en cáncer de mama avanzado sin sobre-expresión de HER2

J. M. LÓPEZ VEGA

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

HER2 Y ACTIVIDAD DE LOS TAXANOS

Antes del advenimiento del Herceptin®, la expresión de HER2 no se estudiaba sistemáticamente, de modo que la selección específica de portadoras de tumores "HER2 positivos" es práctica reciente y particularmente cuando se piensa en el trastuzumab. Pero, ¿cómo influye la expresión de HER2 en la actividad antitumoral de los taxanos *per se*?

Dos ensayos de fase III en pacientes metastásicas subrayan la relevancia de HER2. Uno compara doxorubicina (ADR) con docetaxel; HER2 se determina en 176 de las 325 pacientes reclutadas, y del 20% de casos en los que hay sobre-expresión se colige que ella triplica las respuestas a docetaxel, mientras que en la población "HER negativa" el Taxotere® no es superior a la ADR (1). Otro ensayo enfrenta sendos dobles de epirubicina (EC con ciclofosfamida y ET con paclitaxel) y revela que añadir taxol es ventajoso en cuanto a respuesta, tiempo libre de progresión y supervivencia sólo en los tumores "HER2 positivos" (2). En contraste, un estudio de 71 pacientes con paclitaxel o docetaxel en neoadyuvancia, la sobre-expresión de HER2 no es capaz de predecir la respuesta (3).

TAXANOS EN MONOTERAPIA

La monoquimioterapia en cáncer de mama metastásico ha sido cuestionada por un metanálisis de 189 ensayos que involucran 31.510 pacientes, a no ser que tal monoterapia consista en dosis apropiadas de ADR (4). Por lo tanto, un criterio para optar por un taxano podría ser que acreditase buen rendimiento en comparación directa con la ADR. En un ensayo fase III de 326 pacientes aleatorizadas a recibir ADR 75 mg/m² o docetaxel 100 mg/m², ambos cada 3 semanas y en primera línea de la enfermedad metastásica, el docetaxel resulta más activo; la tasa de respuesta se eleva del 33 al 47% ($p = 0,008$), lo que es más ostensible en pacientes con afectación visceral, aunque ello no comporte un incremento sustancial del tiempo a la progresión (5). Por el contrario, en 331 pacientes aleatorizadas a recibir paclitaxel a dosis de 200 mg/m² o bien ADR a dosis de 75 mg/m² cada 3 sema-

nas, y con un *cross-over* al otro fármaco en caso de progresión, la ADR se muestra más activa en primera línea (41% de respuestas frente a 25%, $p = 0,003$, y 7,5 meses libres de progresión frente a 3,9 meses, $p < 0,001$) y también lo es como agente de rescate (6). En este mismo estudio, por cierto, no se constata una correlación entre HER2 y la respuesta a ambos citotáticos (7).

Otro criterio en favor del docetaxel podría ser que demuestra actividad cuando ha fracasado el paclitaxel (8). E incluso más contundente sería la comparación directa de ambos taxanos, en solitario y en primera línea, en 449 enfermas previamente expuestas a antraciclinas, donde docetaxel a 100 mg/m² resulta más activo que paclitaxel a 175 mg/m², ambos cada 3 semanas, con una favorable repercusión en tiempo a la progresión y supervivencia a medio plazo, a costa de más toxicidades de grado 3-4 (9). Hay que subrayar, no obstante, que el paclitaxel en pauta semanal es activo tras fallo del Taxotere® (10). De hecho, así como no hay una preferencia estricta por el docetaxel en pauta semanal (11), el taxol en la práctica se está imponiendo en ese formato.

TAXANOS CON ANTRACICLINAS

La administración concurrente de docetaxel y antraciclinas incrementa la tasa de respuesta (12) y en algunos estudios influye favorablemente en el tiempo a la progresión y la supervivencia (13). Al ser una combinación mielosupresora, se ha explorado la administración secuencial, aparentemente sin merma de la actividad antitumoral (14) y desde luego con menor toxicidad hematológica (15), lo que hace preferir esa política en el contexto de la enfermedad metastásica.

Por el contrario, la combinación concomitante de antraciclinas con paclitaxel no siempre conlleva un incremento sustancial de la actividad antitumoral (16,17). Aquí también ofrecen mejor índice terapéutico las pautas con antraciclina seguida de taxol (18,19).

Existen buenas perspectivas al combinar cualquier taxano con antraciclinas liposomales, pero la evidencia disponible no pasa de ensayos fase II (20,21).

TAXANOS CON OTROS CITOSTÁTICOS

Con vinorelbina (VRB) parece más destacable el papel del docetaxel. Ciñéndonos a la primera línea, con VRB repetida los días 1º y 15º, la adición de Taxotere® en cualquier pauta proporciona respuestas por encima del 70% y tiempos hasta progresión superiores a 12 meses, pero con una intensa mielosupresión y frecuentes fiebres neutropénicas, ya sea con Taxotere® sólo el primer día (22), repetido semanalmente (23), o administrado en pauta quincenal (24). La solución para eludir la fiebre neutropénica podría ser un esquema secuencial; por ejemplo, administrar 4 ciclos de docetaxel a 100 mg/m² cada 3 semanas y a continuación 8 dosis de VRB a 25 mg/m² cada 10 días ofrece una eficacia similar y no se acompaña de aquella complicación (25). La combinación de VRB y taxol, administrando ambos el día 1º cada 3 semanas, parece menos activa (26); y si la VRB se repite los días 1º y 8º del ciclo, aparece el problema de la neutropenia (27).

La combinación de paclitaxel con gemcitabina es sinérgica en un ensayo fase III de 529 pacientes, donde una pauta en la que taxol va acompañado de Gemzar® a 1.250 mg/m² los días 1º y 8º del ciclo, en comparación con taxol en solitario a 175 mg/m² cada 3 semanas, eleva la tasa de respuesta del 25 al 39% y la mediana del tiempo hasta progresión de 3,5 a 5,4 meses (28). Pero esto sucede a costa de mielosupresión, lo que se ha repetido en otras experiencias con esquemas tipo "1+8", incluso con dosis relativamente bajas de Gemzar®, que arrojan un 7-13% de fiebre neutropénica o trombopenia intensa, tanto en segunda (29) como en primera línea de tratamiento (30). En cambio, en un estudio español donde el taxol y la gemcitabina se repiten los días 1º y 15º del ciclo, a dosis respectivas de 150 mg/m² y de 2.500 mg/m², la combinación ofrece en primera línea una actividad superior al 80% -si HER2 no está sobre-expresada- y causa alrededor de un 2% de fiebres neutropénicas aun sin usar G-CSF (31).

Al combinar gemcitabina con docetaxel ocurre algo similar. Las pautas de tipo "1+8" son activas en 1ª y hasta en 3ª línea, pero con toxicidad hematológica frecuente y con tiempos libres de progresión inferiores a 8 meses (32). El ensayo GEICAM 9904 emplea Taxotere® a dosis de 65 mg/m² y Gemzar® a 2.500 mg/m², ambos fármacos repetidos los días 1º y 15º, a intervalos de 4 semanas. En primera línea, se logra un 75% de respuestas objetivas y el tiempo hasta progresión es de 10,5

meses, con sólo 4% de fiebres neutropénicas y ausencia de trombopenia profunda; en realidad, con una mediana de 10 ciclos por paciente, son más habituales toxicidades como la diarrea o la astenia que la mielosupresión (33).

A partir de unas 500 pacientes ya tratadas con antraciclinas, un ensayo fase III compara la monoterapia con docetaxel a 100 mg/m² cada 3 semanas y la combinación de Taxotere® a 75 mg/m² junto con capecitabina 2.500 mg/m² repartidos en 2 dosis diarias durante 14 días. La tasa de respuesta sube en la combinación del 30 al 42% y el tiempo hasta progresión lo hace de 4,2 a 6,1 meses, en ambos casos con significación estadística, lográndose incluso una mejora de la supervivencia global de 11,5 a 14,5 meses. El docetaxel en monoterapia causa más fiebres neutropénicas, pero la combinación acarrea frecuentes efectos gastrointestinales y síndromes mano-pie (34), por lo que a efectos paliativos cabe preguntarse si la administración secuencial de ambos fármacos no sería preferible a su empleo concomitante. La combinación de capecitabina con paclitaxel, esta cada 3 semanas, se apoya hasta ahora en ensayos fase II. Aparentemente, la actividad antitumoral es similar, aunque la toxicidad extrahematológica sigue siendo frecuente con dosis totales diarias de 2.000 mg/m² (35) y sólo se reduce sustancialmente con dosis de 1.650 mg/m² en 2 tomas diarias (36). La información sobre capecitabina con taxol semanal es aún muy incipiente (37).

RESUMEN

—La expresión de HER2 no debe condicionar la decisión de usar taxanos.

—Docetaxel y paclitaxel semanal en monoterapia son opciones apropiadas en distintas circunstancias clínicas, y no tienen resistencia cruzada completa entre sí.

—De combinar taxanos y antraciclinas, es preferible hacerlo en pauta secuencial.

—La combinación con vinorelbina es más activa en el caso del docetaxel, pero a costa de neutropenia en la mayoría de los esquemas.

—Las combinaciones de taxanos con gemcitabina son menos mielotóxicas cuando ambos citostáticos se administran quincenalmente.

—Existe sinergia en las combinaciones de taxanos con capecitabina, pero no se ha definido el mejor esquema a efectos paliativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Leo A, et al. HER-2/neu as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 197-206.
2. Konecny GE, et al. Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1141-51.
3. González-Angulo AM, et al. Lack of association between amplification of Her 2 and response to preoperative taxanes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 258-63.
4. Fossati R, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-60.
5. Chan S, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54.
6. Paridaens R, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: an EORTC randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-33.

7. Hamilton A, et al. A study of the value of p53, HER2, and Bcl-2 in the prediction of response to doxorubicin and paclitaxel as single agents in metastatic breast cancer: a companion study to EORTC 10923. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 233-40.
8. Valero V, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3362-8.
9. Ravdin P, et al. Phase III comparison of Taxotere and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003, supl 1, resumen 32.
10. Sawaki M, et al. Paclitaxel administered weekly in patients with docetaxel-resistant metastatic breast cancer: a single-center study. *Tumori* 2004; 90: 36-9.
11. Taberero J, et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1358-65.
12. Nabholz JM, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-75.
13. Bonnetterre J, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1466-71.
14. Paridaens R, et al. A randomized phase II study of alternating and sequential regimens of docetaxel and doxorubicin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 433-40.
15. Alba E, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: GEICAM-9903 phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2587-93.
16. Biganzoli L, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The EORTC 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-21.
17. Jassem J, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15.
18. Sledge GW, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92.
19. Conte PF, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004; 101: 704-12.
20. Vorobiof DA, et al. First line therapy with paclitaxel (Taxol) and pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. *Breast* 2004; 13: 219-26.
21. Alexopoulos A, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 891-5.
22. Rodríguez J, et al. Docetaxel plus vinorelbine as salvage chemotherapy in advanced breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 47-56.
23. Kornek GV, et al. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2001; 19: 621-7.
24. Mayordomo JI, et al. Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 131-5.
25. Brugnattelli S, et al. Sequential docetaxel and vinorelbine for patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines: a phase II study. *Oncol Rep* 2001; 8: 801-5.
26. Martín M, et al. Paclitaxel plus vinorelbine: an active regimen in metastatic breast cancer patients with prior anthracycline exposure. *Ann Oncol* 2000; 11: 85-9.
27. Romero Acuña L, et al. Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 74-81.
28. O'Shaughnessy J, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. *Proc ASCO* 2003; 22, resumen 25.
29. Murad AM, et al. Phase II trial of the use of paclitaxel and gemcitabine as a salvage treatment in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 24: 264-8.
30. Delfino C, et al. Gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology* 2004; 66: 18-23.
31. Colomer R, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004; 15: 201-6.
32. Fountzilias G, et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000; 18: 503-9.
33. Pelegrí A, et al. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin Oncol* 2004; 31 (Supl. 5): 20-4.
34. O'Shaughnessy J, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23.
35. Batista N, et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1740-6.
36. Gradishar WJ, et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2321-7.
37. Uhlmann C, et al. Capecitabine with weekly paclitaxel for advanced breast cancer: a phase I dose-finding trial. *Oncology* 2004; 67: 117-22.

Nuevas combinaciones de taxanos con anticuerpos monoclonales anti HER2 en la enfermedad avanzada

J. ALBANELL

Servicio de Oncología Médica, ICMHO. Hospital Clínic. Barcelona

La introducción del anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama representa uno de los mayores avances prácticos en esta área de la última década y el avance conceptual más importante. Trastuzumab es un anticuerpo que se une específicamente al dominio extracelular del oncogén HER2. HER2 es un receptor transmembrana de 185 kDa con actividad tirosina kinasa intrínseca que está sobre-expresado en un 25-30% de los cánceres de mama y esta sobre-expresión se ha asociado a un alto riesgo de recurrencia y muerte. Una serie de estudios demostraron la excelente tolerancia de infusiones semanales de trastuzumab y su capacidad como agente único para producir respuestas en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2, tanto en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica (tasa de respuesta del 23%) como en pacientes que habían progresado tras quimioterapia (tasas de respuesta 11-15%) (1-4) (Tabla I). Además de presentar actividad como agente único, trastuzumab aumenta significativamente la actividad de la quimioterapia. En un estudio fase III multicéntrico en pacientes que sobre-

expresan HER2 que comparó adriamicina/ciclofosfamida o paclitaxel, solos o combinados con trastuzumab, la tasa de respuesta, su duración y el tiempo libre de progresión fueron mayores con la adición de trastuzumab (5). Notablemente, al combinar trastuzumab con la quimioterapia, se incrementó significativamente la mediana de supervivencia respecto a quimioterapia sola (20 meses vs. 25 meses ($p < 0,05$)). En el subgrupo de IHQ 3+, la mediana de supervivencia con paclitaxel sólo fue de 17,9 meses y con paclitaxel y trastuzumab fue de 24,8 meses (Tabla I). El aumento de supervivencia se observó a pesar de que un 66% de las pacientes que fueron inicialmente randomizadas a quimioterapia sola, en el momento de la progresión se cruzaron a trastuzumab en un ensayo de extensión. Se observó un síndrome de disfunción miocárdica similar al observado con antraciclinas más comúnmente con quimioterapia (principalmente con antraciclinas) y trastuzumab. Esta observación llevó a que el desarrollo de trastuzumab se realizara fundamentalmente en combinación con regímenes sin antraciclinas. Trastuzumab fue aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2 en combinación con paclita-

TABLA I
 DATOS DE EFICACIA DE TAXANOS Y TRASTUZUMAB EN ENSAYOS PIVOTALES

	Monoterapia		Terapia combinada		
	Trastuzumab ¹ n = 172	Trastuzumab + paclitaxel ² n = 68	Paclitaxel ¹ n = 77	Trastuzumab + docetaxel ³ n = 92	Docetaxel ³ n = 94
Tasa de respuestas (IC 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duración mediana respuestas (meses) (IC 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (meses) (IC 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supervivencia mediana (meses) (IC 95%)	16,4 (12,3-NE)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	30,5 ⁴ (26,8-NE)	22,1 ⁴ (17,6-28,9)

¹Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+ (Ref. 3). ²Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+ (Ref. 5). ³Estudio M77001: Análisis completo (intención de tratamiento) (Ref. 9). ⁴Mediana de supervivencia estimada

xel o como agente único en pacientes en los que ha fracasado la quimioterapia previa para enfermedad avanzada.

Debido a la sinergia entre docetaxel y trastuzumab en estudios preclínicos (6,7), a los datos del ensayo pivotal, y a los resultados prometedores de la combinación en ensayos fase II (8), se realizó un ensayo randomizado en 118 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2+ comparando docetaxel solo o asociado al anticuerpo. La tasa de respuestas fue del 34% con docetaxel sólo y del 61% con docetaxel y trastuzumab ($p = 0,0002$) (9) (Tabla I). La mediana de supervivencia fue de 30,5 meses con trastuzumab y docetaxel y sólo 22,1 meses con docetaxel sólo ($p = 0,0002$) (Tabla I). Esta combinación, docetaxel y trastuzumab, ha sido valorada positivamente por la EMEA.

Hay en la actualidad una serie de retos en el desarrollo de trastuzumab y taxanos:

—Desarrollo de regímenes de administración semanal de taxanos/trastuzumab semanal (10,11).

—Desarrollo de regímenes de administración cada 3

semanas. Datos recientes indican que la combinación de docetaxel y trastuzumab, ambos cada 3 semanas, es factible y se está analizando la actividad en un ensayo fase II. (12).

—Estudios con nuevas combinaciones de trastuzumab, taxanos y otros agentes quimioterápicos o biológicos (13-15).

—Ensayos para analizar el papel de trastuzumab/taxanos en etapas tempranas de la enfermedad incluyendo tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado y como terapia adyuvante. Una combinación particularmente interesante es trastuzumab/docetaxel/platinos (13,15).

También está en desarrollo clínico otro anticuerpo dirigido frente a HER2, denominado pertuzumab (Omnitarg): pertuzumab, a diferencia de trastuzumab, tiene actividad preclínica en tumores con niveles bajos o intermedios de expresión de HER2 (Revisado en cita 16). Pertuzumab está diseñado para bloquear la señal que genera HER2 como co-receptor de la familia ErbB.

BIBLIOGRAFÍA

- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 17: 2639-48.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
- Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28: 4-11.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Pegram MD. Docetaxel and Herceptin: foundation for future strategies. *Oncologist* 2001; 6: 22-5.
- Pegram MD, López A, Konecny G, Slamon DJ. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000; 27: 21-5; discussion 92-100.
- Peng D, Fan Z, Lu Y, DT, Scher H, Mendelsohn J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU145. *Cancer Res* 1996; 56: 3666-9.
- Extra J, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone as first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results of a randomised multicenter trial. *Eur J Cancer* 2004; 2 (Supl.): 125 (abstract 239).
- Esteve FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-8.
- Seidman A, Berry D, Cirrincione C, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004; 22: 512.
- Tusquets I, Ramos M, Gil M, et al. Study of docetaxel (T) and trastuzumab (H) combination, administered every 21 days, in patients (p) with metastatic breast cancer (MBC) and HER-2 over-expression. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2004 (abstract 3054).
- Pegram MD, O'Callaghan C. Combining the anti-HER2 antibody trastuzumab with taxanes in breast cancer: results and trial considerations. *Clin Breast Cancer* 2001; 2 (Supl. 1): S15-9.
- Crown J, Pegram M. Platinum-taxane combinations in metastatic breast cancer: an evolving role in the era of molecularly targeted therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 (Supl. 1): S11-8.
- Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759-69.
- Albanell J, Ross J, Pronk L, Gascon P. Monoclonal antibody strategies for targeting HER2. In: Shimkets RA, ed. *Cancer target discovery and development*. Humana Press (en prensa).

Cáncer gástrico: ¿existe un tratamiento complementario estándar?

F. RIVERA HERRERO, M. E. VEGA VILLEGAS

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

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente en el mundo. 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). 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.

El 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, solo 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 solo 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 extra-abdominal 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, quimiorradioterapia adyuvante, inmunquimioterapia adyuvante y quimioterapia intraperitoneal adyuvante), antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante y quimiorradioterapia neoadyuvante), o antes y después de la cirugía (quimioterapia perioperatoria).

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Durante las últimas tres décadas se han publicado múltiples estudios fase III de quimioterapia adyuvante frente a observación tras cirugía en cáncer gástrico con resultados discordantes. En los últimos años también se han publicado cinco meta-análisis para contestar esta cuestión (3-7) y todos ellos sugieren que la quimioterapia

adyuvante podría aportar un pequeño beneficio en supervivencia de entre un 3 y un 5% en términos absolutos.

A pesar de los resultados de los meta-análisis, 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 sean las más activas hace que no pueda aceptarse esta estrategia como estándar y que se considere que es preciso realizar estudios con un tamaño muestral suficiente y que exploren esquemas más modernos y activos.

QUIMIO-RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Macdonald publicó en el 2001 (8) los resultados de un estudio fase III multicéntrico americano, el SWOG 9008 / INT 0116, en el cual 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. Dicha quimio-radioterapia consistió en 5-FU 425 mg/m² i.v. bolus y leucovorin 20 mg/m² i.v. x 5 días, seguido de radioterapia (4500 cGy en fracciones de 180 cGy/día) concomitante con 5-FU 400 mg/m² y leucovorin 20 mg/m² durante los primeros 4 y los 3 últimos días de radioterapia, y un mes más tarde se repetían otros 2 ciclos iguales al primero. 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 sea 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. Otra limitación de este estudio

dio es que la quimioterapia utilizada (5-FU-Lv bolus) no es activa en enfermedad avanzada ni es la más adecuada para combinar con radioterapia. En este sentido es 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, en EE.UU. ha sido aceptada como estándar la quimio-radioterapia postoperatoria y en el actual estudio fase III del CALGB que incluye pacientes resecaos, 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 adioterapia (que también es con 5-FU infusión continua concomitante).

INMUNO-QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Este abordaje se ha explorado sobre todo en Japón y Corea. Los estudios fase III realizados han comparado un brazo control con sólo quimioterapia adyuvante con un brazo experimental que añadía inmunoterapia inespecífica a dicha quimioterapia. Como inmunoterapia se ha explorado sobre todo el PSK (un polisacárido derivado del *Coriolis versicolor*), y el OK 432 (derivado del *Streptococcus pyrogenes*). Con este último se publicó en el 2003 un meta-análisis en el que la adición a la quimioterapia adyuvante comparada con la quimioterapia sola, aumentaba de forma significativa y en una cuantía de un 5% la supervivencia a 3 años (9).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL ADYUVANTE

La diseminación peritoneal se produce en más del 50% de los pacientes y a menudo es el único lugar de fracaso. Se han publicado varios estudios fase III que comparaban quimioterapia intraperitoneal (mitomicina C o cisplatino) postoperatoria con cirugía sola, pero debido al escaso número de pacientes incluidos en estos estudios, no es posible llegar a ninguna conclusión sobre el valor de esta estrategia terapéutica.

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA O PERIOPERATORIA

El administrar en cáncer gástrico potencialmente resecao un tratamiento no postoperatorio sino preoperatorio tiene una serie de ventajas teóricas como son el posible aumento en la tasa de resecaibilidad, la mejor administración del tratamiento complementario y el tratamiento precoz de las micrometástasis. También existen posibles desventajas: las limitaciones del estadiaje clínico (podríamos por ejemplo sobretratar estadios 0 o I, si bien esto podría solventarse realizando eco-endoscopia), la posibilidad de que si no hay respuesta al tratamiento preoperatorio no sólo estemos sometiendo al paciente a una morbimortalidad inútil sino también corramos el peligro de una progresión que luego dificulte la resección quirúrgica

y un posible aumento en la morbimortalidad de la cirugía. En este sentido sería necesario no sólo buscar esquemas de tratamiento preoperatorio más activos y menos tóxicos sino también identificar factores predictivos de respuesta que nos ayudasen a decidir qué enfermos podrían beneficiarse de un determinado tratamiento preoperatorio y cuáles no.

Los tratamientos complementarios preoperatorios hoy por hoy se plantean sólo en casos localmente avanzados (estadios II a IV-M0) y dentro de estos en dos contextos, el de la enfermedad localmente avanzada irresecao y el de la enfermedad localmente avanzada resecao.

En *enfermedad localmente avanzada irresecao*, el intentar un tratamiento preoperatorio que sí produce una respuesta permita intentar una resección quirúrgica completa es la única opción para intentar una curación. En este sentido se han publicado varios estudios fase II (10) que incluyen pacientes con tumores en los que la irresecao inicial se establece en una laparotomía, en los que la quimioterapia de inducción logra tasas de respuesta de hasta el 70%, que permiten realizar resecciones R0 en casi el 50% de los pacientes de los cuales alrededor de una cuarta parte sobreviven a largo plazo.

En *enfermedad localmente avanzada resecao* también se habían publicado numerosos estudios fase II con distintos esquemas de quimioterapia preoperatoria en los cuales la respuesta (respuesta clínica 25-50%, respuesta completa patológica < 5%), la tasa de resecao (en torno al 70%) y la supervivencia a 2 años (45-65%) parecían prometedoras, a costa de una morbimortalidad aceptable, tanto durante la fase de inducción como durante la cirugía. Esto justificó la puesta en marcha de varios estudios fase III de los cuales el único que ya ha comunicado sus resultados es el realizado en el Reino Unido, el estudio MAGIC (11). En este estudio 503 pacientes con adenocarcinomas gástricos (74%) o de la unión esófago-gástrica, estadios II-IV-M0, resecaos, fueron randomizados a ECF perioperatorio (3 ciclos de ECF –epirubicina-cisplatino-5-FU infusión continua– preoperatorios seguidos de cirugía y otros 3 ciclos de ECF 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 (85 vs. 92%), la tasa de resecciones R0 logradas fue significativamente mayor (79 vs. 69%, $p=0,018$), lográndose también un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión (lrk = 0,02; HR 0,7; 95% IC: 0,56-0,88) y un aumento en el límite de la significación estadística en la Supervivencia (lrk:0,06; HR 0,8; 95% IC: 0,63-1,01). Basándose en estos resultados, el tratamiento con ECF perioperatorio se considera el tratamiento estándar en el Reino Unido en este tipo de pacientes y es el brazo control del estudio fase III MAGIC 2, siendo el brazo experimental ECF preoperatorio seguido de cirugía y de radioterapia concomitante con capecitabina postoperatoria. Dicho estudio está ya en marcha en el Reino Unido y su objetivo es reclutar 1.400 pacientes.

Existen otros estudios fase III actualmente en marcha que exploran el papel de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma gástrico estadios II-IV-M0

resecables: El EORTC-40054 randomiza a estos pacientes a un brazo de control con cirugía sola versus un brazo experimental con PFL x 2 (cisplatino, 5-FU leucovorín) preoperatorio. El FNCLCC está también realizando un estudio en todo similar salvo en que la quimioterapia utilizada de forma neoadyuvante es PFx 2-3 (cisplatino, 5-FU). Por último, el SWS está realizando otro estudio fase III (SAKK-43/99) que randomiza al mismo tipo de pacientes a quimioterapia preoperatoria con DCF x 4 (docetaxel, cisplatino, 5-FU) versus la misma quimioterapia postoperatoria. Será necesario esperar al resultado de estos estudios, así como conocer los resultados del MAGIC con un mayor seguimiento para saber el papel real de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer gástrico.

QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Existen en este campo tan sólo unos pocos estudios fase I/II publicados. Se han seguido dos estrategias: los tratamientos en 2 pasos (quimio-radioterapia concomitante seguida de cirugía), y los tratamientos en 3 pasos (quimioterapia seguida de quimio-radioterapia y finalmente cirugía).

Siguiendo una estrategia de 2 pasos en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, Roth y cols. publicaron (12) un estudio fase I/II con PF concomitante con radioterapia preoperatoria con resultados prometedores: 5% de respuestas completas patológicas, tasa de resecabilidad del 80%, tasa de recaída local a 2 años del 5%, supervivencia a 2 años del 71% y no aumento aparente en la morbimortalidad de la cirugía. Resultados similares obtuvieron el grupo del *M.D Anderson C.C.* (13) en otro estudio fase II en el que se utilizó 5-FU concomitante con radioterapia como tratamiento preoperatorio.

En el mismo tipo de pacientes, con tratamientos de 3 pasos, el grupo del *MD Anderson C.C.* también han comunicado los resultados de dos estudios fase II (14,15), el primero con PFL seguido de radioterapia concomitante con 5-FU seguido de cirugía en el cual destaca la obtención de un 30% de respuestas completas patológicas y una tasa de resecabilidad del 70%, y el segundo con taxol, 5-FU y cisplatino, seguido de radioterapia concomitante con 5-FU seguido de cirugía, en el cual de nuevo se alcanzó una elevada tasa de respuestas completas patológicas (26%) y se logró la resección completa en el 100% de los pacientes. En otro estudio fase I/II publicado por el grupo del *MSKCC* (16) se exploró en pacientes con adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica la combinación de irinotecán y cisplatino, seguido de radioterapia concomitante con la misma quimioterapia, seguido de cirugía, encontrándose una respuesta completa patológica del 25% y una tasa de resecabilidad del 78%.

Ante estos prometedores resultados parece justificado investigar más profundamente el papel que la quimio-radioterapia preoperatoria pueda jugar en el tratamiento del cáncer gástrico tanto resecable como en el localmente avanzado irresecable realizando más estudios fase I/II que exploren distintas secuencias y drogas y que incorporen estudios de farmacogenómica (17) que permitan un mejor selección del tratamiento óptimo

para cada paciente y sólo después, podría plantearse el realizar estudios fase III que comparasen esta estrategia con otras. En este sentido, el TTD está realizando un estudio fase II que explora una estrategia de tres pasos con cisplatino-irinotecán seguido de radioterapia concomitante con la misma quimioterapia, seguido de cirugía, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica estadios II-IV-M0, tanto resecables como irresecables. Este estudio incorpora la realización de arrays de cDNA sobre la biopsia pretratamiento para intentar establecer una firma genética predictiva de respuesta patológica al tratamiento preoperatorio.

CONCLUSIONES. ¿EXISTE UN TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO ESTÁNDAR EN CÁNCER GÁSTRICO?

Hay distintos tratamientos complementarios que han demostrado en diferentes estudios, un potencial impacto positivo sobre la supervivencia, si bien con distinto grado de evidencia. *Es difícil hoy por hoy definir un estándar y de hecho este varía según el país.*

— En EE.UU. se considera estándar la quimio-radioterapia adyuvante (y es el brazo control en el estudio de adyuvancia del CALGB).

— En Corea en cambio se considera como estándar la inmuno-quimioterapia adyuvante con PSK o OK-432.

— En Japón se considera que la cirugía debe ser como mínimo una D2 y se cuestiona la utilidad del tratamiento adyuvante o se acepta un tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas orales.

— En el Reino Unido se considera que el tratamiento de referencia es la quimioterapia perioperatoria (y es el brazo control en el MAGIC 2).

— En el resto de Europa es donde hay una mayor división de opiniones. Para muchos autores, si la cirugía es óptima (al menos una D1), ningún tratamiento complementario ha demostrado su superioridad sobre la cirugía sola. Para pacientes con resección menor que D1 en cambio se acepta el valor de la quimio-radioterapia postoperatoria. En cuanto a la quimioterapia pre o perioperatoria, la opinión más extendida es que debe esperarse a que se consolide con un mayor seguimiento la ganancia en supervivencia del MAGIC y a disponer de los resultados de los otros estudios en marcha, antes de poder considerarla como un nuevo estándar.

Además tenemos estrategias como la quimioterapia peritoneal adyuvante y sobre todo la quimio-radioterapia preoperatoria, que aunque han sido poco estudiadas, son teóricamente muy atractivas, pero deben ser más perfiladas por estudios fase I y II antes de pasar a compararse con otras estrategias en estudios fase III.

Por último, destacar la importancia de realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados que permitan definir entre las distintas estrategias posibles cual 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 973-1015.2. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996; 23: 352.
3. 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.
4. 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 del-l'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. 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.
9. 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.
10. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7 (9): 1318-26.
11. Allum W, Cunningham D, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc ASCO* 2003. Abst 998
12. Roth AD, Allal AS, Brundler MA, de Peyer R, Mermillo B, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 110-5.
13. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajan JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (6): 519-24.
14. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in patients with potentially respectable Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (14): 2774-80.
15. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, et al. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21 (4): 223-7.
16. Ilson DH, Bains M, Kelsen DP, O'Reilly E, Karpeh M, et al. Phase I trial of escalating-dose irinotecan given weekly with cisplatin and concurrent radiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2926-32.
17. Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, et al. Genomic profiling of gastric cancer predicts lymph node status and survival. *Oncogene* 2003; 22: 1872-9.

Cáncer de recto: papel e indicaciones de la neoadyuvancia

M. NAVARRO GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reynals. Barcelona

El cáncer de recto (CR), es una de las enfermedades oncológicas en que el tratamiento multidisciplinario ha conseguido una mejoría tanto del control local como sistémico. Desde 1990, se acepta que el tratamiento del CR en los estadios II y III, incluye radioquimioterapia como adyuvante a la cirugía.

En los últimos años, el planteamiento terapéutico del CR ha cambiado de forma sustancial. En primer lugar, el reconocimiento de que la alta incidencia de recidivas locales es debido a la falta de esterilidad del margen radial quirúrgico, ha llevado al desarrollo de la resección total del mesorrecto (RTM) como técnica que consigue una disminución sustancial de las recidivas locales considerándose, en el momento actual, el tratamiento quirúrgico estándar para el CR medio y bajo (1,2). El concepto de RTM, fue introducido por Heald en 1979 (3), confirmando por otros autores, los buenos resultados de su primera serie (4). Es de vital importancia, la experiencia del equipo quirúrgico en dicha técnica para alcanzar un buen control local de la enfermedad. Martling (5,6) analizó los resultados de los estudios Stockholm I y II en los que se había realizado cirugía convencional, y los resultados de los mismos cirujanos generalistas tras una formación en la técnica de RTM: el porcentaje de recidivas locales a 2 años disminuyó del 14-16 al 6%.

En segundo lugar, la administración de radioterapia (RDT) preoperatoria ha ido progresivamente ganando aceptación en los últimos años. La mejoría de las recidivas locales y supervivencia conseguida con la RTM, hizo cuestionar el beneficio que podría añadir el tratamiento adyuvante. Sin embargo, Los estudios europeos randomizados publicados que comparan RDT preoperatoria a dosis bajas frente a cirugía sola, demuestran la baja tasa de toxicidad con disminución de las recidivas locales (7-10). El estudio holandés que incluye la RTM como técnica quirúrgica, sigue confirmando la disminución de recidiva local para la rama de RDT preoperatoria (11).

Además del beneficio sobre la recidiva local, la RDT preoperatoria y la RTM, se asocia a mayor posibilidad de preservar el esfínter anal y de los nervios autonómicos pélvicos. Ello implica evitar colostomías definitivas así como impotencia y, por tanto, mejoría de la calidad de vida para los pacientes.

En términos de biología tumoral, la RDT preoperatoria

es más efectiva que la postoperatoria debido a mayor oxigenación de las células tumorales antes de la cirugía. Es posible, además, que la RDT preoperatoria desvitalice las células tumorales que se dispersan en el acto quirúrgico disminuyendo el riesgo de metástasis.

Otras de las ventajas de la RDT preoperatoria, es la disminución de las enteritis raras tardías al excluirse del campo de RDT asas de intestino delgado.

Si se tiene en cuenta el alto riesgo de recidivas sistémicas en el CR avanzado, principalmente cuando existe afectación ganglionar, la asociación de QT a la RDT preoperatoria es el tratamiento de mayor aceptación hoy en día. El 5-FU administrado en infusión continua, es el fármaco más utilizado en asociación a RDT, tanto preoperatoria como postoperatoria (12-14). La tasa de RC patológicas esperables es aproximadamente del 15%, con una variabilidad, según los estudios, entre 11 y el 33%, en función del número de pacientes tratados con estadios precoces y la exhaustividad del estudio histológico realizado. La supervivencia de los pacientes que consiguen RC patológica, según datos recientes (15-19), supera el 90%.

Ante el diagnóstico de un CR, es fundamental, para plantear la terapéutica, conocer el estadio clínico. La mejoría actual en las técnicas de estadificación inicial de la enfermedad, permite una selección más adecuada de los pacientes candidatos a tratamiento preoperatorio.

Los datos publicados recientemente del estudio alemán (20), demuestran que el tratamiento preoperatorio mejora el control local e incrementa la posibilidad de preservación esfinteriana con respecto al tratamiento postoperatorio. Ante esta evidencia, podemos concluir, al igual que los autores que, aunque no hay diferencias en la supervivencia, el tratamiento preoperatorio es preferible al postoperatorio, dada la menor toxicidad, recidivas locales y mayor preservación esfinteriana.

Las incorporaciones al tratamiento del CR de las nuevas drogas como el oxaliplatino (21), irinotecan o capecitabina (22), son objeto de investigación en estudios Fase I y II. De igual manera, los agentes biológicos, como puede ser el cetuximab, aportarán en el futuro nuevos datos de interés al tratamiento preoperatorio del CR. Conseguir mayor índice de respuestas patológicas, si se tiene en cuenta el impacto sobre la supervivencia, es de vital importancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181(4): 335-46.
2. Aitken RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(2): 214-6.
3. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22(3): 277-81.
4. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341(8843): 457-60.
5. Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(8): 1008-13.
6. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356(9224): 93-6.
7. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(6): 564-72.
8. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial *N Engl J Med* 1997; 336(14): 980-7.
9. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995; 75(9): 2269-75.
10. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(8): 1008-15.
11. 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(9): 638-46.
12. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 883-8.
13. Crane C, Skibber J, Birnbaum E, et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2003; 57: 84-9.
14. Mehta VK, Ford J, Edelstein PS, et al. Radiotherapy concomitant protracted venous infusion 5-Fluorouracil and surgery for ultrasound staged T3 or T4 rectal cancer. *Dis Colon and Rectum* 2001; 44: 52-8.
15. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 131-5.
16. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051-6.
17. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 107-12.
18. Garcia-Aguilar J, Hernandez E, Sirivong P, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon and Rectum* 2003; 46: 298-304.
19. Ruo L, Tickoo S, Klimstra S, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236: 75-81.
20. Sauer R, Becker H, Hojnenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1731-40.
21. Ryan D. Rectal Cancer: Integrating Oxaliplatin into chemoradiation studies. *Oncology* 2000; 11: 38-41.
22. Rödel C, Grabenbauer G, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of Capecitabine, Oxaliplatin and Radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-104.

Tratamiento adyuvante en el cáncer de colon: quimioterapia de combinación

P. GARCÍA ALFONSO

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

El cáncer colorrectal es la segunda causa más importante de morbilidad y mortalidad por cáncer en Europa Occidental y en Estados Unidos. La quimioterapia adyuvante basada en monoterapia con 5-FU es capaz de disminuir la mortalidad absoluta en aproximadamente un 10% de pacientes, lo que supone una de las mayores contribuciones terapéuticas de la oncología en la última década.

De los pacientes que debutan con cáncer de colon primario un 40% tienen ganglios afectados y en estos la cirugía es curativa en un 30-50% de los pacientes y un 15-20% tienen ganglios libres y son T3 o T4, obteniendo una tasa de curación con cirugía del 40 al 70%. La quimioterapia adyuvante con esquema 5-FU/LV durante 6 meses ha conseguido disminuir el riesgo de recaídas en un 33% y el de mortalidad en un 10% en el estadio III, sin embargo, este beneficio no ha conseguido demostrarse objetivamente en el estadio II. A pesar de la falta de evidencia estadística, la utilización de quimioterapia adyuvante en el estadio II de alto riesgo ha sido la regla, al igual que en otros grupos de pacientes con dudas sobre su eficacia como son los ancianos, ya que el perfil de toxicidad de estos esquemas es aceptable siendo los efectos secundarios principales mucositis y diarrea.

Recientemente la combinación de 5-FU con oxaliplatino en esquema FOLFOX 4 ha conseguido la indicación en adyuvancia como consecuencia de los resultados del estudio MOSAIC. Al igual que en la enfermedad avanzada, ha demostrado una mayor eficacia sobre la monoterapia con un perfil de toxicidad tolerable (Fig. 1). Por lo tanto, iniciamos una nueva etapa en la quimioterapia adyuvante del cáncer de colon en el

que habrá que establecer algunos puntos de discusión entre los que se encuentran:

1. ¿La combinación FOLFOX 4 es el estándar terapéutico en todos los pacientes?
2. ¿La toxicidad y el esquema de administración son aceptables en la rutina clínica para todos los grupos de pacientes?
3. ¿Cuál es la situación actual de los esquemas de combinación con irinotecan?
4. ¿Existe indicación en los estadios II?
5. ¿Cómo podemos mejorar los resultados?

¿LA COMBINACIÓN FOLFOX 4 ES EL NUEVO ESTÁNDAR TERAPÉUTICO PARA TODOS LOS PACIENTES?

La combinación con oxaliplatino con el esquema FOLFOX 4 cumple los requisitos teóricos de un nuevo tratamiento adyuvante como es la demostrada actividad en la enfermedad avanzada con una toxicidad aceptable y manejable sin exceso de mortalidad. La evidencia ha sido obtenida con el ensayo MOSAIC que se diseñó para demostrar la eficacia del régimen FOLFOX 4 en estadios II y III de cáncer de colon con el objetivo de conseguir una disminución en el riesgo de recurrencia a los 3 años del 25% en comparación con el LV5-FU2. Desde octubre de 1998 hasta enero de 2001, 2.248 pacientes con cáncer de colon resecaado estadio II (40%) o III (60%) fueron randomizados a recibir LV5-FU2 o FOLFOX 4 por 12 ciclos. Los resultados finales del estudio en abril del 2003 mostraron una disminución del 23% en el riesgo de recurrencia para los pacientes que reciben FOLFOX 4. Con una mediana de seguimiento de 37,9 meses, la mejoría en supervivencia libre de enfermedad a 3 años con el FOLFOX 4 fue del 78,2 vs. 72,9% para LV5-FU5, $p = 0,002$. El beneficio de la combinación con oxaliplatino fue observada en todos los subgrupos de pacientes. En enero de 2004 con una mediana de supervivencia de 44,3 meses, la diferencia entre los dos brazos de tratamiento es mayor con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 78,7 versus 73,3%, traducándose en una disminución de riesgo del 24% de todos los pacientes, siendo del 25% en los estadios III y del 21% en los estadios II.

La indicación en adyuvancia del FOLFOX 4 en estadio III es evidente, si bien es importante que otros estu-

	Esquema	↑ SLE	Indicación
1990	5-FU-Levamisol	+30%	III/II ?
1998	5-FU-Leucovin x 6 meses	+10%	III/II ? ancianos
2004	FOLFOX-4	+24%	III/II ?

Fig. 1. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon.

dios confirmen los datos de eficacia. Todavía faltan por comunicar sus datos el NSABP C-07 en el que se incluyen 2.472 pacientes con estadios II y III de cáncer de colon en el que se compara el esquema 5-FU/LV en bolo semanal *versus* la misma combinación más oxaliplatino. En la tabla I aparecen los ensayos que se están realizando con oxaliplatino en la actualidad.

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON OXALIPLATINO EN
CÁNCER DE COLON, ESTADIOS II Y III

Estudio	Estadios	Esquema
MOSAIC	II / III	LV5-FU 2 FOLFOX 4
NSABP C - 07	II / III	5-FU-LV (Roswell Park) + oxaliplatino semanal
NO 16968	III	5-FU-LV (C. Mayo) XELOX
NSABP C - 08	III	m- FOLFOX 4 ± bevacizumab
AVANT	II / III	FOLFOX 4 ± bevacizumab XELOX ± bevacizumab
MERK	III	FOLFOX 6 meses ± cetuximab FOLFIRI 6 meses ± cetuximab FOLFOX 3 m. → FOLFIRI 3 m. + cetuximab

¿LA TOXICIDAD Y EL ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN SON
ACEPTABLES FUERA DE ENSAYOS CLÍNICOS?

En el estudio MOSAIC la mortalidad del tratamiento fue similar en ambos brazos. En enero de 2004, habían muerto 167 pacientes (14,9%) y 182 pacientes (16,2%) en las ramas FOLFOX 4 y control respectivamente. La toxicidad más importante para el FOLFOX 4 fue la neutropenia grado 3/4 en el 41,1% de los pacientes *versus* el 4,7% para el LV5-FU2. Sin embargo, la neutropenia febril fue del 0,7 y 0,1% respectivamente. Las sepsis neutropénica fue del 1,1 y 0,1% para cada brazo. En lo que respecta a la toxicidad no hematológica el efecto secundario más importante es la neurotoxicidad. La toxicidad aguda es transitoria y no limitante de dosis. La neurotoxicidad periférica alcanza el 31,5% en grado 2 y el 12,4% en grado 3. Al año de suspender el tratamiento un 30% de los pacientes siguen con neurotoxicidad, aunque sólo el 1% es grado 3, y a los 2 años es del 0,5%. Sin embargo, la incapacidad que pueden sufrir los pacientes a nivel laboral es un dato importante a la hora de decidir el tratamiento idóneo.

Los datos disponibles no encuentran una mayor toxicidad para los pacientes ancianos incluidos en este estudio, pero es evidente la mayor precaución hacia la utilización de esquemas de combinación en este subgrupo de edad.

Una forma de simplificar el esquema de administración y de mejorar la tolerancia es la sustitución del 5-FU por capecitabina, ya que evita la colocación de caté-

ter en las 6 primeras semanas que siguen a la cirugía y las complicaciones derivadas de este y de la utilización de infusores. Varios estudios en la actualidad están evaluando el XELOX en adyuvancia (Tabla I).

¿CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL DE LAS
COMBINACIONES CON IRINOTECAN?

El irinotecan ha demostrado en el CCR avanzado una mejoría en la supervivencia tanto en primera como en segunda línea. El papel del irinotecan en adyuvancia está siendo evaluado en numerosos estudios que todavía no han comunicado sus resultados (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON IRINOTECAN EN CÁNCER
DE COLON, ESTADIOS II Y III

Estudio	Estadios	n	Esquema
CALGB C 89803	II / III	1.263	FU-LV (Roswell Park) IFL
ACCORD	III (alto riesgo)	400	LV5-FU-2 x 12 ciclos + IRI 180 mg/m ² cada 14 días
PETACC-3	III	2.333	5 FU-LV (AIO o LV5-FU2) + irinotecán
QUASAR II	III	3.450	5-FU/LV bolo o LV5-FU2 irinotecán 250 mg/m ² día 1 + capecitabina días 1-14 cada 3s x 8 ciclos A y B + bevacizumab
PETACC-4	II	1.976	FOLFIRI o AIO + irinotecan 80 mg/m ² /s x 6 semanas o TTD + IRI 80 mg/m ² /s x 6 semanas Control

El primero en publicar sus resultados ha sido el CALGB C89803 en el que se comparaba IFL de Saltz frente al 5-FU/LV esquema Roswell Park. Los datos preliminares con un seguimiento de 2,1 año, indican que no se observan diferencias significativas en tiempo a la progresión (0,88) ni en supervivencia global (0,92). Se encontró un 2,5% de muertes tóxicas en la rama IFL. Los resultados negativo de este estudio eran esperables ya que en enfermedad avanzada el esquema IFL en el estudio N9741 tuvo un exceso de mortalidad precoz, que puede ser atribuible a la mayor toxicidad de los regímenes que utilizan el 5-FU en bolo respecto a los que lo utilizan en infusión continua. La mayoría de las muertes son atribuibles a toxicidad gastrointestinal múltiple y a complicaciones tromboembólicas. Por lo tanto el IFL está contraindicado en el tratamiento adyuvante, pero queda por definir el valor de las combinaciones de irinotecan con 5-FU en infusión.

El estudio ACCORD 2 comparó 12 ciclos de LV5-FU2 solo o en combinación con irinotecan 180 mg/m²

cada 14 días. 400 pacientes con estadio III de alto riesgo de recurrencia fueron randomizados a recibir estos tratamientos. En el análisis interino de mayo 2003 había 280 pacientes evaluables. La intensidad de dosis relativa de 5-FU fue de 0,98 para el brazo LV5-FU2 y 0,94 para el 5-FU del brazo con irinotecan. La intensidad relativa de dosis del irinotecan fue de 0,90. La incidencia de neutropenia grado 3/4 y de neutropenia febril fue mayor para el brazo del irinotecan (28 y 3%) *versus* 4 y 0% para el brazo del 5-FU2. El objetivo del estudio es la supervivencia libre de enfermedad a 3 años, la seguridad y la supervivencia global.

El potencia del esquema FOLFIRI está siendo estudiado en el estudio fase III PETACC-3. Este estudio compara el 5-FU/LV en infusión solo o el mismo régimen asociado al irinotecan en pacientes con cáncer de colon estadio III. En el brazo del irinotecan los pacientes fueron randomizados a recibir el esquema AIO más irinotecan a dosis de 80 mg/m² semanal o el régimen De Gramont (LV5-FU2) más irinotecan (180 mg/m² cada 2 semanas. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad a 3 años. El reclutamiento se completó en el 2002 con 2.333 pacientes con estadio III. Los resultados podrán esclarecer del papel del esquema FOLFIRI en adyuvancia.

El estudio PETACC-4 va a evaluar el papel, del irinotecan con esquema De Gramont o con el AIO o con el del TTD, respecto a un grupo control en pacientes con estadio II, realizando una estratificación por centro según T3 *vs.* T4, grado de diferenciación e inestabilidad microsatélite.

El estudio Quasar II ha sido realizado para investigar el beneficio de comparar irinotecan con capecitabina *versus* el 5-FU/FA en bolo estándar, o bien De Gramont modificado durante 6 meses. Posteriormente se ha añadido una tercera rama con capecitabina, irinotecan y bevacizumab. El objetivo de este estudio es reclutar 1.250 pacientes en cada rama y evaluar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años. Los primeros resultados de eficacia se esperan en el 2008.

¿EXISTE INDICACIÓN DE ESQUEMAS DE COMBINACIÓN EN ESTADIOS II?

Los estudios realizados no tienen el suficiente poder estadístico para detectar un efecto estadísticamente sig-

nificativo en la supervivencia. Los estudios con monoterapia que apoyan el tratamiento son meta-análisis del NSABP, la revisión de Gill y el ensayo del NACCP. Sin embargo, no han encontrado ningún beneficio el meta-análisis del IMPACT, los datos de la SEER-Medicare y el ensayo INT 0035.

El estudio MOSAIC obtiene una disminución absoluta de supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 2,7% respecto al grupo de LV5-FU2, sin significación estadística dado el pequeño número de pacientes en este subgrupo. Sin embargo esta cifra es importante teniendo en cuenta que los pacientes están recibiendo una quimioterapia adyuvante con 5-FU de probada eficacia.

El problema por lo tanto de la indicación de tratamiento en pacientes con estadio II persiste con los esquemas de combinación con el problema añadido de una mayor toxicidad. Por lo tanto, la recomendación actual es la de ofrecer quimioterapia adyuvante a pacientes con factores de alto riesgo de recidiva (obstrucción intestinal, perforación, adherencia tumoral, tumores pobremente diferenciados, invasión linfática o venosa o invasión perineural) y sin contraindicación médica después de una información detallada al paciente sobre el riesgo y beneficio que puede obtener de dicho tratamiento.

Los resultados del estudio PETACC-4 resolverán el valor de la quimioterapia en combinación en el estadio II.

¿CÓMO PODEMOS MEJORAR LA EFICACIA?

Los dos caminos de mejorar la eficacia vienen de la mano de tratamientos individualizados y de la combinación de la quimioterapia con los agentes biológicos como son fundamentalmente el bevacizumab y el cetuximab.

La selección de pacientes podrá establecerse mediante factores pronósticos y predictivos que todavía no han demostrado inequívocamente su valor, si bien parecen definirse como los más representativos a los niveles de TS, sobreexpresión de P53, inestabilidad microsatélite, pérdida de heterocigosidad del 18q, presencia de micrometástasis en los ganglios por PCR y aneuploidia del ADN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and Fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma: A final.
2. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6.
3. 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.
4. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44.
5. O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246-50.

6. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ, et al. Prospective randomized trial postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300.
7. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3553-9.
8. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin fluorouracil and leucovorin as Adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 2: 2343-51.
9. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. LV5FU2+CPT11 versus LV5FU2 alone in adjuvant colon cancer: interim safety results of the phase III randomized FNCLCC Accord02/FFCD9802 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 (abstr 1183)
10. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin IFL, versus fluorouracil/leucovorin alone FL in stage III colon cancer (Intergroup trial CALB C899803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 3500)
11. Piedbois P, André T, Douillard Y, et al. 5FU-leucovorin with or without irinotecan in stages II-III rectal cancers. Preliminary safety analysis of the French Intergroup R98 phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 3549)
12. Mamounas 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 Projects Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55.
13. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B²) investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
14. 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 by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806.
15. Figueredo A, Charette ML, Maunon J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: A systematic review from the Cancer Care Ontario program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395-407.
16. Benson AB, Scharg 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.
17. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA, et al. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer. Improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437-43.
18. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5 year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004; 484-92.
19. Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 3549)
20. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, et al. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 921-8.
21. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, et al. Association of tumour ssite and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-50.
22. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1196-206.

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon: quimioterapia oral

A. CARRATO MENA, J. GALLEGRO PLAZAS, C. GUILLÉN PONCE, M. J. MOLINA GARRIDO

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

Un 25% de los pacientes intervenidos con cáncer de colon son estadios TNM II y un tercio son estadios III. La supervivencia del cáncer de colon, según su historia natural, en el estadio II es del 75-85% a los 5 años y del 70% a los 10 años, y en el estadio III es del 45-65% a los 5 años y del 40% a los 10 años, según datos obtenidos del *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica (NCI), durante los años 1973-87, sobre un total de 111.110 pacientes.

El tratamiento adyuvante del cáncer de colon, definido como el que se aplica al paciente sin evidencia de enfermedad residual tras cirugía con intención curativa (R0), representa un beneficio firmemente establecido para un determinado grupo de pacientes, los de estadio III de la UICC, prolongando su supervivencia libre de enfermedad (SLE) y su supervivencia global. Es un aspecto importante en la lucha contra esta neoplasia, que logra evitar recaídas en un porcentaje no muy elevado de pacientes en términos absolutos (7 y 3% en los estadios III y II con 5-fluorouracilo (5-FU) ± ácido folínico (LV), y un 6 y 3% adicional, respectivamente, cuando se utiliza la combinación de 5-FU/LV y oxaliplatino) (1-7), pero que representa a una cantidad numerosa de pacientes, por la elevada incidencia de dicho tumor (40 casos x 100.000 habitantes y año en hombres y 30 x 100.000 en mujeres), con cerca de un millón de casos diagnosticados anualmente en el mundo (8,9).

Las estadísticas confirman que sólo con el tratamiento quirúrgico, nunca recaerá un 40-50% de los pacientes estadio III de la UICC y un 70-75% de los pacientes estadio II y que existe siempre una toxicidad secundaria al tratamiento, que es grado 3 y grado 4 en un porcentaje no despreciable de pacientes. Por tanto, si decidimos recomendarlo al conjunto de enfermos con cáncer de colon estadio III, se tratará un 50% de pacientes ya curados, con el consiguiente deterioro de su calidad de vida, a los que se añadirá una determinada toxicidad. Y si son del estadio II, el porcentaje será del 75%. Es necesario moverse desde una estrategia de tratamiento global a otra de tratamiento selectivo, sobre todo en el estadio II. Hacen falta estudios bien diseñados que puedan reconocer los grupos de pacientes con riesgo de recidiva. Recientemente se ha publicado un estudio en estadios II que identifica una firma genética de 23 genes, muchos

de ellos de función desconocida, que discriminan para recaída con una precisión del 78%. Los pacientes del peor grupo tienen un riesgo de recidiva de 13 veces el del otro grupo (10). Hasta que seamos realmente capaces de discriminar con certeza, lo mejor es incluir al paciente con cáncer de colon estadios II y III en un ensayo clínico bien diseñado, con recogida y análisis de muestras biológicas.

La edad media de presentación de un cáncer de colon es de 69 años. Un 50% de los pacientes tendrán 70 o más años en el momento del diagnóstico. Estudios retrospectivos del subgrupo de pacientes mayores de 70 años incluidos en ensayos clínicos de adyuvancia, han concluido que el beneficio observado se evidenciaba igualmente en las personas mayores y que no disminuía con la edad de las mismas (11). La edad por sí sola no debe ser un factor limitante de la indicación de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon que puedan beneficiarse del mismo pues puede no reflejar su reserva funcional y su expectativa de vida. De hecho, los pacientes de edad avanzada son tratados con menor frecuencia con quimioterapia adyuvante.

Se necesitan regímenes de quimioterapia más eficaces y menos tóxicos. Los esquemas de tratamiento que incluyen la administración de 5-FU en infusión continua han demostrado en el tratamiento de la enfermedad avanzada un mejor perfil de toxicidad y al menos una eficacia equiparable a las combinaciones de 5-FU/LV i.v. bolus. Por ello, también se ha llevado a cabo su desarrollo en el contexto de la adyuvancia. El tratamiento diario con prodrogas orales del 5-FU remeda a la infusión continua de 5-FU. Por otra parte, se ha demostrado en diversos estudios que la mayoría de los pacientes (> 80%) prefieren quimioterapia oral, siempre que la eficacia del tratamiento aplicado no disminuya (12,13). Como primera línea de tratamiento en la enfermedad localmente avanzada y metastásica, la capecitabina y el UFT han demostrado, en ensayos prospectivos randomizados, ser una buena alternativa al 5-FU.

Desde la década de los 80, y de forma paralela a su desarrollo, las prodrogas orales del 5-FU (UFT, carmo-fur, S1, capecitabina), han sido estudiadas en el cáncer de colon. De ellas, en el mundo occidental, la capecitabina y el UFT/LV han logrado resultados equivalentes en eficacia a los esquemas de tratamiento adyuvante con 5-

FU i.v. bolus considerados estándar (esquemas de la Clínica Mayo o el semanal del RPMI).

La capecitabina se transforma en 5-FU en tres etapas, siendo la última mediada por la timidín fosforilasa (TP) que es más abundante en el tejido tumoral que en el normal. El UFT es la combinación de tegafur (FT), una prodroga oral del 5-FU con excelente biodisponibilidad y el uracilo, en una proporción molar 1:4, que inhibe la degradación del 5-FU mediada por la dihidro-pirimidín-deshidrogenasa (DPD). El carmofur o HCFU es el hexilcarbamoilo-5-fluorouracilo, un antagonista de las pirimidinas. El S1 es una mezcla de tegafur, glimeracilo (CDHP) en una proporción molar 1:0.4, que inhibe reversiblemente la DPD (es 180 veces más potente que el uracilo) y oteracilo potásico (Oxo) en una proporción molar 1:1, que bloquea la fosforilación del 5-FU por la OPRT en el tubo digestivo y reduce su toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea).

Recientemente se han dado a conocer los resultados de eficacia y seguridad del estudio X-ACT, que comparaba el tratamiento con 5-FU/LV según el esquema de la Clínica Mayo frente al tratamiento con capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día x 14 días, cada 3 semanas), en 1987 pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III. Con un seguimiento medio de 3,8 años, la capecitabina resultó ser al menos equivalente al esquema de 5-FU/LV, en términos de SLE, existiendo en el análisis por intención de tratar una fuerte tendencia hacia una mayor SLE (OR: 0,87; 95% CI 0,75-1,00, p = 0,0528) y supervivencia global (OR: 0,84; 95% CI: 0,69-1,01, p = 0,0706), a favor del brazo de tratamiento con capecitabina (Fig. 1). El tratamiento con capecitabina logró un incremento estadísticamente significativo en el intervalo libre de enfermedad, con respecto al 5-FU/LV (OR: 0,86; 95% CI: 0,74-0,99, p = 0,04). Los resultados se mantuvieron en los pacientes mayores de 70 años (14). Datos presentados con anterioridad, ilustraron el mejor perfil de toxicidad del tratamiento con capecitabina frente al tratamiento con 5-FU/LV, en todos los parámetros excepto en el síndrome mano-pie (Fig. 2).

Otro estudio que incluyó 1.608 pacientes con estadios II y III de cáncer de colon fue el NSABP-06 que comparaba el tratamiento adyuvante con 5-FU/LV, esquema RPMI, con una prodroga oral del 5-FU, el UFT (tegafur, 300 mg/m²/día y uracilo en una relación molar 1:4), más LV (90 mg/día) durante 28 días cada 5 semanas x 5 ciclos. Con una mediana de seguimiento de 64 meses, hubo una SLE, una supervivencia global y una toxicidad similares, con una mejor calidad de vida para los que fueron tratados con UFT/LV (15).

Con estos resultados, se justifica la sustitución de los esquemas de tratamiento adyuvante del cáncer de colon con monoterapia de 5-FU/LV i.v. bolus por el tratamiento con capecitabina o UFT/LV.

En Japón se han generado y utilizado estas prodrogas orales del 5-FU, más que en ningún otro lugar. Generalmente, los estudios han carecido de una metodología adecuada que demostrase de forma inequívoca las conclusiones obtenidas. Un metanálisis con 614 casos de tres estudios demostró que el tratamiento con Carmofur oral prolongaba significativamente la SLE y la supervi-

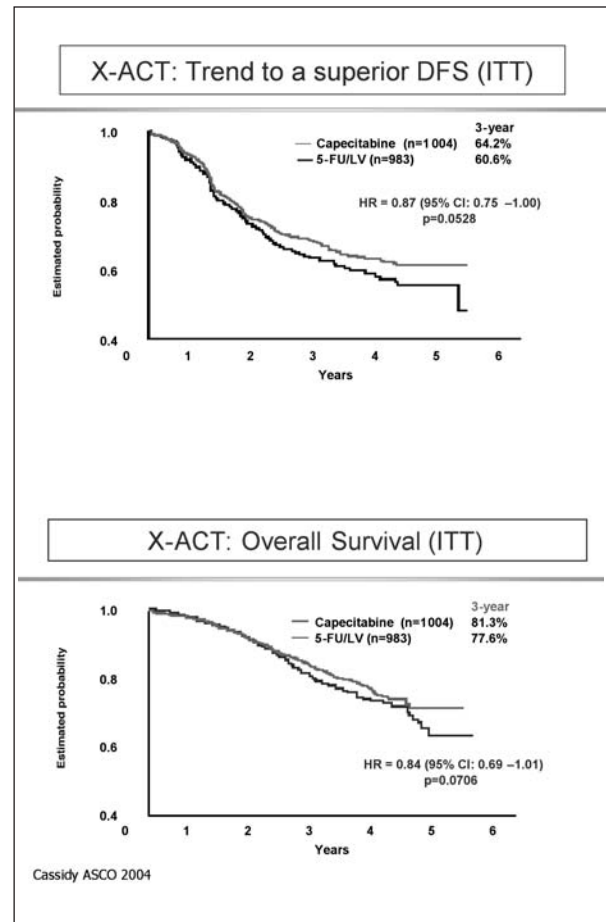


Fig. 1. Resultados del ensayo X-ACT (Capecitabina vs. 5-FU/LV).

vencia global en los pacientes con cáncer colorrectal estadio III de la UICC (16). Otro metanálisis de 5.233 pacientes con cáncer colorrectal, estadios I-III, tratados durante un año con fluoropirimidinas orales, demostró un beneficio a favor del tratamiento oral en la SLE (HR: 0,85, 95% CI: 0,77-0,93; p < 0,001) y supervivencia glo-

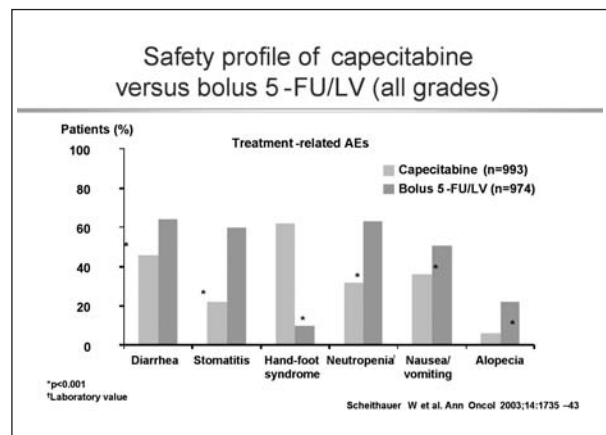


Fig. 2. Toxicidad comparativa del tratamiento con capecitabina y con 5-FU i.v. bolus, esquema Clínica Mayo.

bal (HR: 0,89, 95% CI: 0,80-0,99; $p = 0,04$). El beneficio del tratamiento fue independiente del estadio y de la localización del tumor (17). Además, se ha utilizado la combinación de UFT con inmunoterapia oral basada en PSK (*protein-bound polysaccharide K*), en 207 pacientes con cáncer colorrectal. Los resultados mostraron un beneficio del grupo tratado con PSK, con un aumento significativo de la SLE en los estadios II y III y de la supervivencia en el estadio III (18).

La demostrada superioridad sobre el 5-FU/LV en monoterapia, de las combinaciones de 5-FU \pm LV con oxaliplatino o irinotecan en la enfermedad avanzada, ha ocasionado la realización de ensayos clínicos para su incorporación al tratamiento complementario del cáncer de colon. De forma paralela, se han incorporado combinaciones de oxaliplatino e irinotecan con prodrugs orales del 5-FU como la capecitabina, tanto en el tratamiento de la enfermedad avanzada como en el adyuvante. Su combinación con los denominados nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas (inhibidores de la angiogénesis, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico –EGFR–, etc.) es también objeto de estudio.

Un ejemplo es el estudio AVANT (BO 17920), que compara el brazo control FOLFOX con los esquemas experimentales FOLFOX + bevacizumab y XELOX + bevacizumab, que iniciará en breve su reclutamiento (3.450 pacientes con estadio III o estadio II de alto riesgo).

El ensayo clínico fase III multicéntrico PETACC-3, con reclutamiento ya finalizado, ha comparado esquemas de 5-FU en i.c. \pm CPT-11. Sus resultados de eficacia y toxicidad todavía no son conocidos. Si se obtuviese una diferencia estadísticamente significativa en SLE y en supervivencia global a favor de la combinación, cabría sustituir el irinotecan endovenoso por su equivalente oral y estudiar su combinación con una prodruga oral del 5-FU, en un intento de lograr un esquema de quimioterapia adyuvante con dos fármacos sinérgicos, totalmente oral.

El tratamiento del cáncer de colon con quimioterapia oral es una excelente alternativa al tratamiento endovenoso que ha obtenido en los ensayos clínicos realizados, similares resultados en supervivencia, una menor toxicidad y mejor calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 352.
2. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
3. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from NSABP C-03 protocol. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879.
4. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939.
5. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 1859-65.
6. Andre T, Colin P, Louvet C, 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.
7. 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.
8. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon, France: IARC Press, 2003: 198.
9. Parkin DM, et al. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
10. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1564-71.
11. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
12. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 349-58.
13. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
14. Cassidy J, Scheithauer J, McKendrick, et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abstr 3509).
15. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, 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; 22: 247s (abstr 3508).
16. Sakamoto J, Kodaira S, Hamada C, et al. An individual patient data meta-analysis of long supported adjuvant chemotherapy with oral capecitabine in patients with curatively resected colorectal cancer. *Oncol Rep* 2001; 8: 697-703.
17. Sakamoto J, Ohasi Y, Hamada C, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 484-92.
18. Ohwada S, Ikeya T, Yokomori T, et al. Adjuvant immunotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2004; 90: 1003-10.

Nuevos retos de la quimioterapia: cáncer de ovario

C. MENDIOLA FERNÁNDEZ

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

INTRODUCCIÓN

—Constituye el 90% de la incidencia global de los tumores malignos de ovario.

—En España 3.000 mujeres padecen cada año la enfermedad y 1.600 fallecen.

—Su localización intraperitoneal profunda y la inespecificidad de sus síntomas iniciales hace que el 60-70% se diagnostiquen en un estadio avanzado.

—A pesar de su habitual sensibilidad a la quimioterapia, el 80% de las pacientes con tumores en estadios avanzados y el 20% de los estadios iniciales recidivarán, convirtiéndose en una enfermedad incurable en el 50-60% de los casos.

—El principal factor pronóstico que determina la supervivencia de las pacientes (Tabla I) es el estadio quirúrgico al diagnóstico según la clasificación de la FIGO de 1987. La supervivencia global a 5 años para todos los casos /estadios que se diagnostican de cáncer de ovario se sitúa en torno al 46%, siendo mejor obviamente en los estadios precoces en los que la cirugía puede ser radical (Tabla I).

TABLA I

SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS DEL CÁNCER DE OVARIO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA FIGO

Estadio	Supervivencia a 5 años (%)
I	70-90%
II	40-60%
III	10-20%
IV	< 5%

ESTADIOS INICIALES

El análisis conjunto de los resultados de los estudios ACTION e ICON-1, con una cifra de 925 pacientes, mostró un incremento significativo en SLE (11% a 5 años; 76 vs. 65%) y en SG (8% a 5 años; 82 vs. 74%) para las pacientes que recibían tratamiento complementario con platino (1-3).

En base a los factores pronóstico ya conocidos (4) y a los logros del tratamiento complementario, el tratamiento habitual debe incluir cirugía inicial reglada y valoración de tratamiento complementario, como se resume en la tabla II.

TABLA II

ESTADIOS INICIALES; CONCLUSIONES PRÁCTICAS

Bajo riesgo (< 10% rec.)	Alto riesgo (20-30% rec.)
Estadios IA, GI	Estadios IA-IB, GII-III
No células claras	Estadios IA-IB, células claras
	Estadios IC
	Estadios IIA
↓	↓
Observación	Quimioterapia
	Cisplatino-ciclofosfamida
	Paclitaxel-cisplatino
	Paclitaxel-carboplatino
	x 3-6 ciclos

Con respecto al futuro, 2 estudios del Gynecologic Oncology Group (GOG), aún sin resultados definitivos, perfilarán el tratamiento complementario de las pacientes en estadios iniciales de alto riesgo:

—GOG-157.

- Eran incluidos pacientes con estadios iniciales de “alto riesgo”, según los criterios del GOG: estadios IA-IB GIII o células claras. E IC. E II. Resección completa.

- La randomización post-cirugía fue entre 3 versus 6 ciclos de: paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 7.5.

- El periodo de inclusión abarcó desde marzo/95 a mayo/98 y se registraron 457 pacientes.

- El 68% correspondían a estadios I y 32% estadios II.

- Los resultados preliminares, para ambos grupos de pacientes de forma conjunta, establecían que con un seguimiento medio de 3 años (9/99), 290 (88%) de las

331 pacientes evaluables en ambos brazos estaban vivas y libres de recidiva (5).

—GOG-175.

- Los criterios de inclusión son los habituales del GOG para estadios iniciales de alto riesgo: estadios I GIII, estadios IC y estadios II. Resección completa.

- El diseño incluye: paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 6 x 3 ciclos → randomización: seguimiento *versus* paclitaxel, 40 mg/m²/semana x 24 semanas.

- El tratamiento semanal con dosis bajas y repetidas de paclitaxel busca reducir las recidivas o retrasarlas, en base al efecto antiangiogénico de este fármaco, con este sistema de administración, en modelos experimentales (6).

—Como los estadios iniciales de alto riesgo se están tratando con el mismo esquema que la enfermedad avanzada, paclitaxel-carboplatino, la tendencia para el futuro cercano es la de incluir a las pacientes con estadios iniciales de alto riesgo en los mismos estudios que la enfermedad avanzada.

Así, el Grupo de Cáncer Ginecológico de la EORTC tiene en preparación un proyecto que compara paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5 x 6 ciclos, con el mismo esquema seguido por erlotinib (Tarceva®), 1 comprimido de 150 mg al día durante 2 años. En este estudio se podrán incluir los estadios iniciales de alto riesgo.

ESTADIOS AVANZADOS (IIB, LIC, III Y IV). TRATAMIENTO ESTÁNDAR

En ellos la cirugía reglada, con citorreducción lo más amplia posible, seguido de quimioterapia, es el tratamiento adecuado (7). El beneficio de la citorreducción inicial se extiende inclusive a los estadios III y IV, pero sólo a aquellos en los que se logra realizar citorreducción óptima (TR < 1 cm), lo que sólo ocurre en el 30-40% de los casos (8). Las pacientes en las que no se logre una citorreducción óptima inicialmente, se pueden beneficiar de una segunda cirugía citorreductora al cabo de 3 ciclos (cirugía de intervalo) (9).

A partir de los resultados de los estudios GOG-111 (10,11), Europeo-Canadiense (12,13) y GOG-158, AGO OVAR-3 y *Dutch Study*, que posteriormente demostraron similar eficacia y menor toxicidad con paclitaxel-carboplatino respecto a paclitaxel-cisplatino (14-16), el tratamiento actual de elección, tras la cirugía citorreductora máxima, es la quimioterapia sistémica con paclitaxel-carboplatino x 6-8 ciclos, seguido de reevaluación:

- Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas día 1.

- Carboplatino AUC 6*, en 30-60 min, día 1

- Cada 3 semanas x 4-6-8 ciclos.

*En pacientes mayores de 70 años, valorar carboplatino AUC 5.

—También se ha comparado la actividad de docetaxel frente a paclitaxel, por la menor neurotoxicidad del primero. El grupo escocés (SCOTROC) en su estudio randomizado fase III (paclitaxel/carboplatino vs. doce-

taxel/carboplatino) presentado en ASCO 2002 demostró una eficacia similar entre los dos tratamientos. Aunque docetaxel mejoraba algunas toxicidades (neurológica, alopecia, mialgia), otras toxicidades eran mayores (neutropenia), por lo que no debe considerarse un nuevo estándar sino una alternativa terapéutica adecuada a su perfil de toxicidad (17). Por ello, si la reacción alérgica a paclitaxel no es superable o el riesgo de neurotoxicidad incapacitante, valorar asociar a carboplatino docetaxel 75 mg/m² en 1 hora (premedicar con dexametasona 8 mg vía oral cada 12 horas, durante 3 días, empezando el día previo al tratamiento).

—Los estudios GOG-132 e ICON-3 reafirmaron la importancia de los tratamientos de primera línea con platino, incluso como fármaco único (18,19), y también de la posibilidad de tratamiento secuencial con diferentes fármacos activos.

NUEVOS RETOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

¿CUÁL ES EL VALOR DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE FRENTE A LA CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN INICIAL SEGUIDA DE LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR DE PRIMERA LÍNEA?

—La quimioterapia neoadyuvante, a día de hoy, sólo está justificada en pacientes inoperables de inicio, con contraindicaciones para la cirugía o en mala situación general para la misma. Hasta que ensayos clínicos en marcha (EORTC GCG n° 55971) demuestren su eficacia, no se puede considerar su aplicación estándar de inicio.

—Aquellas pacientes en las que no se logre una citorreducción óptima inicial, se benefician de una segunda cirugía citorreductora, siempre que sea posible la citorreducción óptima en esta segunda laparotomía (9). En ASCO 2004 se presentó el análisis retrospectivo de la morbilidad de la cirugía primaria frente a la cirugía de intervalo tras tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario avanzado (GOG 152). Aunque la cantidad de tumor citorreducido fue similar en ambos procedimientos, la morbilidad y el periodo de hospitalización fue menor en la cirugía de intervalo (20).

¿CUÁL ES LA SITUACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN LOS ESQUEMAS INICIALES DE PACIENTES CON ESTADIOS III "ÓPTIMOS"?

Existen varios estudios randomizados (21,22) en pacientes con carcinoma de ovario estadios avanzados con cirugía óptima (TR < 2 cm), que han demostrado una mayor eficacia en SLP y SG con cisplatino intraperitoneal frente a cisplatino intravenoso. Sin embargo, esta vía actualmente es poco usada debido a las dificultades técnicas inherentes a su administración, y a un peor perfil de toxicidad local y sistémico. La sustitución de cisplatino por carboplatino podría ser una alternativa para reducir esta toxicidad (23).

¿LA ASOCIACIÓN DE ANTRACICLINAS (ADRIAMICINA, 4-EPIDUBICINA O DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA/CAELYX®) A PACLITAXEL-CISPLATINO O CARBOPLATINO, MEJORA LOS RESULTADOS?

—El metanálisis realizado comparando los tratamientos tipo CAP frente a CP indica que la asociación de una antraciclina al esquema con platino mejora la supervivencia global entre un 5-7% (24), si bien este efecto pudiera ser debido a la mayor intensidad de dosis administrada en las pacientes que recibieron CAP. Estos datos se confirmaron en una revisión posterior (25). Sin embargo en un estudio posterior internacional, ICON-2, CAP no fue superior a carboplatino solo, y este último fármaco fue también menos tóxico (26). Estos datos se refieren a los tratamientos previos a la introducción del paclitaxel en los esquemas de primera línea.

—Dos estudios fase III presentados en ASCO 2004 comparaban el estándar carboplatino/paclitaxel *versus* carboplatino/paclitaxel/4-epidubicina (TC *vs.* TEP).

El primero, del Intergrupo AGO-GINECO, randomizaba 1.282 pacientes a recibir paclitaxel (175 mg/m²) y carboplatino (AUC 5) ± 4-epidubicina (60 mg/m²), cada tres semanas. Las respuestas de TEC fueron del 74 frente 70% de TC, sin diferencia significativa. Tampoco mostró superioridad TEC en la SLP (18,4 *vs.* 17,9 meses) ni en la SG (45,8 para TEC *vs.* 41 meses para TC). La rama de TEC indujo mayor toxicidad tanto hematológica como no hematológica (27).

El segundo estudio del Intergrupo NSGO, EORTC, GEICO y NCIC, incluyó 887 pacientes randomizadas a los mismos esquemas del estudio anterior, a excepción de la dosis de 4-epidubicina que fue de 75 mg/m². El tiempo mediano a la progresión para TEC fue de 17,2 meses y de 16,3 para TC (p = 0,99). La mediana de SG no se había alcanzado aún (28). Por tanto, los resultados de ambos estudios indican que no existe ventaja con el triplete de epidubicina frente a carboplatino/paclitaxel.

La doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®) es una formulación de la doxorubicina que logra una vida media más prolongada y mayor concentración en el tejido tumoral. En pacientes previamente tratadas, Muggia y cols. demostraron un 25,7% de RO, con un intervalo libre de progresión de 5,7 m. Rose y el GOG realizaron estudio fase I (GOG-9703) diseñando esquema de 1ª línea con paclitaxel-carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada (a ciclos alternos). Solo queda por esperar los resultados del ICON-5/GOG-182 que evalúa en una de sus 5 ramas la combinación paclitaxel/carboplatino/Caelyx® (29).

¿DEBE INCLUIRSE TOPOTECAN EN LOS ESQUEMAS DE PRIMERA LÍNEA?

Los estudios MITO-1 y AGO-GINECO descartan el empleo de topotecan como consolidación o mantenimiento tras paclitaxel-carboplatino en 1ª línea (30,31).

Otra estrategia diferente es emplearlo en primera línea asociado a taxano-platino o en forma de esquemas secuenciales.

En un estudio fase I-II, Herben y cols. recomendaron esquema de 1ª línea consistente en:

Paclitaxel 110 mg/m² día 1.

Topotecan 0,3 mg/m² días 2 al 6.

Cisplatino 75 mg/m² día 2.

Seguido de forma obligatoria por G-CSF.

Otro fase II con carboplatino emplea:

Topotecan 1 mg/m², días 1 a 3.

Carboplatino AUC 5, día 3.

Paclitaxel 175 mg/m², día 3.

El *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) realizó un estudio fase II combinando cisplatino 75 mg/m² día 1 y topotecan 0,75 mg/m² días 1 a 5, cada 3 semanas x 4 ciclos. A continuación se seguía con 4 ciclos más de paclitaxel 135 mg/m² en 24 h día 1 y cisplatino 75 mg/m² día 2, alcanzando un 78% de RO y 77% de normalizaciones de CA-125 (29). A raíz de ello, el NCIC, el GCG de la EORTC y el GEICO están completando la inclusión de pacientes en estudio que compara paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5, cada 3 semanas x 8 ciclos, con brazo experimental que consta de cisplatino 50 mg/m² día 1 y topotecan 0,75 mg/m² días 1 al 5, cada 3 semanas x 4 ciclos, seguidos de otros 4 ciclos con paclitaxel-carboplatino estándar.

En la misma línea, el estudio de 5 brazos GOG-182/ICON-5 incluye en una de sus ramas la administración secuencial de topotecan-carboplatino x 4, seguida de paclitaxel-carboplatino x 4 (29).

GEMCITABINA EN LA PRIMERA LÍNEA

—Debido a que la supervivencia a largo plazo del cáncer de ovario continúa siendo insatisfactoria, se están buscando nuevas alternativas que aumenten la eficacia de los esquemas de quimioterapia de primera línea, como añadir un tercer fármaco a la asociación de carboplatino/paclitaxel, en forma de tripletes o como parejas secuenciales.

En 1999, un estudio danés fase II ya observó la eficacia y factibilidad de paclitaxel-cisplatino/carboplatino-gemcitabina, con 100% de RO en pacientes con tratamiento previo, eligiéndose la combinación con carboplatino para siguientes estudios por su mejor tolerancia clínica.

En pacientes sin tratamiento previo, el grupo danés liderado por el Dr. Hansen diseñó esquema consistente en:

—Paclitaxel 175 mg/m² en 3 h, día 1.

—Carboplatino AUC 5, día 1.

—Gemcitabina 800 mg/m² i.v., días 1 y 8 cada 3 semanas.

En 23 pacientes evaluables, se observó un 100% de RO y 60% de RC. La mediana de tiempo hasta progresión es de 16 meses y la mediana de supervivencia no se ha alcanzado pero es superior a 30 meses. La toxicidad más relevante fue la hematológica, que puede ser acumulativa (29,32).

El ensayo abierto más esperado, es quizás el GOG 0182 /ICON5 (29,33), que incluye 5 brazos:

—Paclitaxel 175 mg/m² (día 1)-carboplatino AUC 6 (día 1), cada 3 semanas x 8 ciclos.

—Paclitaxel 175 mg/m² (día 1)-carboplatino AUC 5 (día 1)-gemcitabina 800 mg/m² (días 1 y 8), cada 3 semanas x 8 ciclos.

—Paclitaxel 175 mg/m² (día 1)-carboplatino AUC 5 (día 1)-doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² (día 1 a ciclos alternos), cada 3 semanas x 8 ciclos.

—Carboplatino AUC 5 (día 3)-topotecan 1,25 mg/m² (días 1-3), cada 3 semanas x 4 → paclitaxel 175 mg/m² (día 1)-carboplatino AUC 6 (día 1), cada 3 semanas x 4.

—Carboplatino AUC 6 (día 8)-gemcitabina 1000 mg/m² (días 1,8), cada 3 semanas x 4 → paclitaxel 175 mg/m² (día 1)-carboplatino AUC 6 (día 1), cada 3 semanas x 4.

GOG-0182/ICON-5

—Se incorporan y analizan 3 fármacos nuevos, de 2 formas: secuencial y concurrente.

—Se precisan unas 4.000 pacientes.

—Se incluyen pacientes E III-IV, con enfermedad residual óptima y sub-óptima.

—Análisis intermedio de SLE para cerrar brazos menos activos.

—Objetivo principal: supervivencia global.

—Prohibición de realizar “*second look*” laparotomía o tratamiento post-remisión, si RCC.

—Cirugía citoreductora de intervalo opcional.

—Para reducir toxicidad hematológica, en los brazos 4 y 5 del estudio GOG-0182, carboplatino se administra el 3º día, después de topotecan, o al 8º día, después de gemcitabina.

—Se acepta el criterio internacional de progresión basado en resultados de CA-125.

—Se inició la inclusión en enero de 2001.

El intergrupo NOCOVA-AGO-GINECO también evalúa en 1ª línea la eficacia y tolerancia de asociar gemcitabina a paclitaxel-carboplatino, frente a paclitaxel-carboplatino.

Por su inclusión en 2 de las 5 ramas del protocolo GOG-0182 y en el brazo experimental del estudio nórdico-alemán-francés, gemcitabina es el quimioterápico clásico con mayores posibilidades de ser incorporado a los esquemas de 1ª línea.

MÚLTIPLES CICLOS DE DOSIS ALTAS DE QUIMIOTERAPIA Y SOPORTE CON CÉLULAS MADRES (29)

Dosis altas de paclitaxel y carboplatino (GOG-9501) → insuficiente eficacia.

Dosis altas de paclitaxel, carboplatino y topotecan (GOG-9903) → abierta inclusión.

¿ESTÁ INDICADO EL TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN O DE MANTENIMIENTO PARA PACIENTES CON REMISIÓN COMPLETA CLÍNICA TRAS LA QUIMIOTERAPIA INICIAL?

El 90% de las pacientes con estadio III óptimo y el 50% de las estadio III sub-óptimo o estadio IV alcanzan RC clínica después de 6 ciclos de paclitaxel-carboplatino. Sin embargo más del 50% de esas RCC recaen,

abriendo el debate de los tratamientos de consolidación o mantenimiento.

—En ASCO 2002 se presentó estudio fase III que incluía 163 pacientes con carcinoma de ovario avanzado tratadas con cirugía inicial y quimioterapia (paclitaxel/carboplatino). Las enfermas se randomizaron a observación frente a 4 ciclos de 4-epirubicina (120 mg/m² cada 3 semanas). No se encontró diferencias significativas en la supervivencia (34).

—El estudio fase III del *South West Oncology Group* (SWOG) y *Gynecologic Oncology Group Trial* (GOG) reclutó 277 pacientes con carcinoma avanzado de ovario con respuesta clínica completa tras cirugía y quimioterapia con paclitaxel/carboplatino. Las pacientes fueron randomizadas a 3 ciclos de mantenimiento de paclitaxel (175 mg/m², cada 28 días) frente a 12 ciclos (igual esquema). La mediana de SLP fue de 21 meses para 3 ciclos *versus* 28 meses para 12, pero no hay datos para SG debido al cierre precoz del estudio. No hubo un brazo con observación exclusiva de las pacientes. La toxicidad neurológica fue mayor para 12 ciclos (23% neuropatía g 2-3, y 7,5% de pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad neurológica) (35).

—El estudio fase III MITO-1, incluyó 273 pacientes con carcinoma de ovario (75% estadios III y IV) tratadas inicialmente con cirugía (46% de las pacientes sin enfermedad residual y 20% TR < 1 cm) seguido de quimioterapia con paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5. El 87% alcanzaron una respuesta completa y el 13% una respuesta parcial. Las pacientes fueron randomizadas a observación frente a 4 ciclos de consolidación con topotecan (1,5 mg/m² x 5 días, cada 3 semanas). No hubo diferencias estadísticamente significativas para SLP favorables al brazo de topotecan (18,2 meses para topotecan y 28,4 meses en brazo de observación). Se produjo un 58% de neutropenias g 3-4 y un 24% trombopenias g 3-4 con la administración de topotecan (30).

Los grupos AGO y GINECO colaboraron en un estudio similar que incluyó 1.308 pacientes con estadios IIB-IV. Tras paclitaxel-carboplatino x 6, las pacientes en RCC se randomizaban entre observación y topotecan, 1,25 mg/m² i.v. x 5 días cada 3 semanas x 4 ciclos. La toxicidad hematológica fue claramente superior para TC-Top, pero no hubo beneficio en SLE ni SG (31).

—En ASCO 2004 se presentaron los resultados finales con un seguimiento de 5 años de un estudio fase III del grupo GINECO que comparaba el tratamiento con altas dosis de quimioterapia frente a dosis convencionales. Se incluyeron 110 pacientes con cáncer de ovario avanzado, con tumor residual < 2 cm o respuesta completa patológica evaluada con “*second look*”, tras 4-6 ciclos de platino. Las pacientes se randomizaron a altas dosis de quimioterapia con carboplatino 400 mg/m² y ciclofosfamida 1.500 mg/m² x 4 días, frente a 3 ciclos de carboplatino y ciclofosfamida a dosis convencionales: 300 y 500 mg/m², respectivamente, día 1, cada 4 semanas. El resultado del estudio fue negativo para SLP y SG (altas dosis: 17,5 y 49,7 meses *vs.* dosis convencionales: 12,2 y 42,5 meses, sin diferencias significativas) (36).

Por consiguiente, el único estudio que ha demostrado hasta el momento beneficio del tratamiento de mantenimiento / consolidación, a nivel de SLP (7 meses), es el realizado por el SWOG y GOG que incluye 12 ciclos más de paclitaxel 175 mg/m²/cada 4 semanas (35).

TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

Parámetros que predicen respuesta al tratamiento de 2ª línea y supervivencia son (37,38):

- Intervalo libre largo.
- Respuesta previa a esquema con platino.
- Buen *performance status*.
- Tamaño pequeño de la recidiva (< 5 cm).
- Histología seroso-papilar.
- Reducido número de localizaciones de la enfermedad (< 2).

1. *Pacientes platino-sensibles*: son aquellas con RC o RP a la primera línea con platino e intervalo libre de tratamiento de al menos 6 meses. Se deben volver a tratar con esquemas que incluyan platino (39).

Estudios randomizados en pacientes platino-sensibles recientemente han demostrado la superioridad de paclitaxel-carboplatino *vs.* carboplatino solo (40,41), y también de gemcitabina-carboplatino frente a carboplatino solo (42):

—El estudio ICON-4/AGO-OVAR-2.2 reclutó a 802 pacientes con carcinoma de ovario con recidivas platino-sensibles. Las pacientes fueron randomizadas a paclitaxel/platino o a un esquema de quimioterapia convencional con platino (cisplatino, carboplatino, CAP, cisplatino/doxorubicina). Las curvas de SG mostraron un beneficio del 7% a 2 años (57 *vs.* 50%) para paclitaxel/platino con una diferencia en las medianas de supervivencia de 5 meses (29 *vs.* 24 meses). Las curvas de SLP también fueron favorables a paclitaxel/carboplatino con un beneficio al año del 10% (50 *vs.* 40%), y una diferencia en las medianas de SLP a 1 año de 3 meses (13 *vs.* 10 meses) (40).

—El estudio realizado en España por el Grupo GEICO y también presentado en ASCO de 2003, confirma la superioridad de carboplatino-paclitaxel frente a carboplatino solo. Las respuestas objetivas fueron del 52,6% para carboplatino solo y 74,4% con paclitaxel-carboplatino, $p = 0,047$ (41).

—Se ha presentado en ASCO 2004 un estudio fase III del grupo AGO/OVAR en el que se incluyeron 356 pacientes con recaída sensible. Las pacientes se randomizaron a carboplatino AUC 4 + gemcitabina 1.000 mg/m² d 1,8 frente a carboplatino AUC 5, cada 21 días. El porcentaje de respuestas para la combinación fue del 47,2% frente al 30,9% para la monoterapia ($p = 0,0016$). La combinación fue también superior en la mejoría de los síntomas abdominales y en los tests de calidad de vida efectuados. Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la SLP fue de 8,6 meses para la combinación y de 5,8 meses para carboplatino como agente único. No hay datos de SG en este estudio (42).

—Si se quieren evitar las toxicidades del paclitaxel (alopecia, neuropatía, dolores musculares), otra alterna-

tiva bien tolerada y eficaz (RO del 60%) es la que incluye a la doxorubicina liposomal pegilada (43):

Doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®) 30 mg/m² en 1 h, día 1.

Carboplatino AUC 5, en 30-60 min, día 1.

Cada 4 semanas x 6 ciclos.

Estudios en marcha en este grupo de pacientes platino-sensibles incluyen:

—SWOG.

Doxorubicina liposomal pegilada *versus* doxorubicina liposomal pegilada y carboplatino.

—GEICO y Psamoma.

Paclitaxel-carboplatino x 8 *vs.* gemcitabina-carboplatino x 4 → paclitaxel-carboplatino x 4.

2. *Pacientes platino-resistentes*: son aquellas con enfermedad estable o progresión como mejor respuesta a la primera o segunda línea con platino y/o intervalo libre menor de 6 meses (39). Deben recibir tratamiento con fármacos únicos que hayan demostrado actividad en la enfermedad refractaria, como son (44):

—Caelyx® 50 mg/m², en 1 h, día 1, cada 4 semanas.

—Topotecan 0,75-1,5 mg/m² en 30 min, durante 5 días, cada 3 semanas; o 2-3-4 mg/m², en 30 min día 1, cada semana. Ajustar dosis según número de líneas de quimioterapia previa y función renal (45).

—Gemcitabina (Gemzar®), 1.000 mg/m² en 30 minutos, semanal (o 3 semanas sí y 1 no).

—VP-16 (Vepesid®) oral, 50 mg/m² durante 21 días, cada 4 semanas.

—Docetaxel (Taxotere®) 30-36 mg/m² en 1 hora, semanal x 6 semanas y descanso de la 7 y 8. Docetaxel, fármaco de mayor citotoxicidad que paclitaxel en cultivos celulares, ha sido también testado por el GOG en pacientes con paclitaxel previo, demostrando actividad en esta situación, lo que refrenda aún más su utilización en pacientes platino-resistentes.

—Ifosfamida: 1,2 g/m² i.v. x 5 días, cada 3 semanas. Mesna 20% de la dosis de IFX, antes de la IFX o mezclada con ella. Luego 40% oral a las 4 y 8 horas, los 5 días.

—Hexametilmelamina (Hexalen®) 200 mg/12 horas vía oral x 14 días, cada 4 semanas.

—Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas cada 3 semanas (si no lo ha recibido en 1ª línea).

—Paclitaxel 80 mg/m² en 1 h, semanal.

—Vinorelbina (Navelbine®), 25 mg/m² en 20 minutos, semanal.

—Capecitabina (Xeloda®), 2000-2.500 mg/m², oral al día, repartido cada 12 horas en comprimidos de 500 ó 150 mg. Catorce días de tratamiento y 7 de descanso, cada 3 semanas. Capecitabina está siendo evaluada por el GOG en pacientes platino-sensibles.

Antieméticos si precisa y Benadon (Vit B6) 300® 1 c. al día.

—Tamoxifeno, 40 mg/12 horas x 28 días, seguido de 20 mg/12 horas, hasta progresión. En tumores serosopapilares.

—Anastrozol o letrozol, 1 comp. al día. En tumores RE +/-RPG +.

Por tanto, en pacientes con carcinoma de ovario y recaídas platino-resistentes, la poliquimioterapia no ha

TABLA III
ESTUDIOS FASE II DEL GOG

Estudio	Agentes	Coordinador	Respuesta (RC+RP) y comentarios
<i>Enfermedad platino-resistente</i>			
126-D	Pyrazoloacridine	Bookman	2/24 (8,4%) inactivo
126-E	PSC833 + paclitaxel	Fracasso	No evidencia de mayor actividad
126-G	CI958	Hoffman	1/25 (4%) inactivo
126-H	Topotecan (24 h)	Markman	1/25 (4%) inactivo
126-J	Docetaxel	Rose	12/57 (21%) activo (post-paclitaxel)
126-I	9-amino-camptotecina (120 h)	Miller	Activo, pendiente de análisis final
126-K	Oxaliplatino	Fracasso	Análisis en curso
126-L	Gemcitabina-cisplatino	Brewer	Abierta inclusión
<i>Enfermedad platino-sensible</i>			
146-C	Topotecan (x 5 días)	McGuire	15/46 (33%) activo
146-D	Pyrazoloadridine	Plaxe	10/42 (23,8%) activo
146-F	Topotecan (24 h)	Markman	2/28 (7%) inactivo
146-E	CI-958	Hoffman	1/23 (4%) inactivo
146-H	Bryostatín	Armstrong	Inactivo (2 esquemas)
146-J	Dolastatin	Hoffman	Inactivo. Pendiente de análisis final
146-K	Topotecan (3 d)	Miller	Análisis en curso
146-L	Capecitabina	García	Abierta inclusión

TABLA IV
NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE OVARIO

Nuevos citostáticos

Análogos de platino (oxaliplatino, ZD0473-activo en pacientes PR)
Epotilonas, producen polimerización de la tubulina (BMS 247550, EP0906)
ET-743
Vinflunina

Terapias dianas /agentes biológicos

Agentes antiangiogénicos

→ Bevacizumab/anti VEGF
→ SU6668/pequeña molécula que inhibe TK del Flk-1/KDR, PDGFR y FGFR
→ Talidomida

Anticuerpos anti EGFR

→ Cetuximab/C225

Pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad TK del EGFR

→ Gefitinib /ZD1839/Iressa®
→ Erlotinib/OSI-774/Tarceva®

Terapia inmunológica

→ Vacunas autólogas químicamente modificadas
→ Vacunas frente a glicoproteínas de superficie
→ Interferón γ : TC vs. TC + interferón γ (pendiente de resultado)

Anticuerpos frente a CA-125

→ B43.13(OV) (Ovarex®)
→ ACA 125

Otros

Revierten la resistencia a fármacos: PSC833/Valspodar: TC vs. TC + PSC833 (pend)
Proapoptóticos → TLK 286
Terapia génica

demostrado ser superior a la monoquimioterapia, con un aumento en la toxicidad. Los citostáticos empleados en el tratamiento de estas pacientes tienen una tasa de respuestas entre el 10-25% con una mediana de SG de 6-9 meses. Probablemente la mejor opción para estas pacientes con un pronóstico muy pobre sea su inclusión en ensayos clínicos que evalúen nuevas drogas que puedan ser activas en el cáncer de ovario (Fig. 1).

OTRAS ESTRATEGIAS DE FUTURO (29,33):

—El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) ha realizado numeros estudios fase II de nuevos fármacos/esquemas (Tabla III):

AGENTES BIOLÓGICOS

—Es importante también la inclusión de nuevos factores moleculares y biológicos (EGFR, HER 2, VEGF, Cox2, receptores hormonales, p53, ...) que aporten una información pronóstica adicional a los factores clásicos, y que puedan actuar como posibles nuevas dianas. En

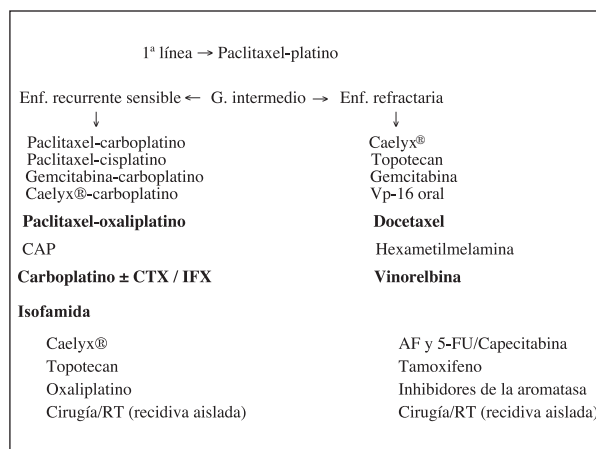


Fig. 1. Algoritmo de estrategias en segundas líneas.

este sentido se están desarrollando nuevas aproximaciones terapéuticas que esperamos puedan aproximar la historia natural de esta enfermedad (Tabla IV).

—El G.C.G de la EORTC va a liderar un estudio intergrupo que comparará paclitaxel-carboplatino x 6 ciclos, seguido o no por erlotinib, 1 c. al día, durante 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer –Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113-25.
2. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125-32.
3. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial I and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (2): 105-12.
4. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
5. Young RC. Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (Taxol) / carboplatin in early stage ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (Supl. 7): 8-10.
6. Klauber N, Parangi S, Flynn S, et al. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and Taxol. *Cancer Res* 1997; 57: 81-6.
7. Van der Burg MEL. More than 20 years second-look surgery in advanced epithelial ovarian cancer: What did we learn? Editorial. *Annals of Oncology* 1997; 8: 627-9.
8. Schwartz PE. Cytoreductive surgery for the management of stage IV ovarian cancer. Editorial. *Gynecologic Oncology* 1997; 64: 1-3.
9. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34.
10. McGuire WP, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
11. McGuire WP. Confirmation of the old standard of care for ovarian cancer and a challenge. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 674-5.
12. Piccart M, Bertelsen K, James K, et al. Randomized Inter-group Trial of Cisplatin-Paclitaxel vs Cisplatin-Cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
13. Piccart M, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2003; 13 (Supl. 5); 109: Abstract 395.
14. Ozols RF, Bundy BN, Creer BE, et al. Phase III of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimal resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Trial study (GOG158). *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3194-200.
15. Du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al. Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group trial. *Proc ASCO* 1999; Abstract 1374.
16. Neijt JP, Hansen M, Hansen SW, et al. Randomized phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc ASCO* 1997; Abstract 1259.
17. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682-91.
18. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study (GOG-132). *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-15.
19. Parmar MKB, Adams M, Balestrino M, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15.

20. Rose PG, Nerenston S, Brady MF, et al. Operative morbidity following primary and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 451s.
21. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
22. Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous paclitaxel and cisplatin versus intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 201a. Abstr 803.
23. Wenzel LB, Huang H, Armstrong D, et al. Quality of life (QOL) results of a randomized study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin vs. IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 455s. Abstr 5026.
24. Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: A metaanalysis. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668-74.
25. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 726-32.
26. ICON collaborators. ICON-2: Randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998; 352: 1571-6.
27. Du Bois A, Combe M, Ronchon J, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer (OC) FIGO stages IIB-IV. An AGO-GINECO Intergroup phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 450s. Abstr 5007.
28. Kristensen GB, Vergote I, Eisenhauer E, et al. First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIB-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 449s. Abstr 5003.
29. Bookman MA. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 1):20-31
30. De Plácido S, Scambia G, Di Vagno G, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian trial in ovarian cancer (MITO 1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004; 13: 2635-42.
31. Pfisterer J, Lortholary A, Kimming R, et al. Paclitaxel/carboplatin (TC) vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan (TC-Top) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV. Interim results of a gynecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. *Proc ASCO* 2003; 22: 446. Abstr 1793.
32. Hansen SW. Gemcitabine, platinum and paclitaxel regimens in patients with advanced ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 1): 17-9.
33. Ozols RF. Future directions in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 1): 32-42.
34. Scarfone G, Merisio C, Garavaglia G, et al. A phase III trial of consolidation versus NIHIL for advanced epithelial ovarian cancer after complete remission. *Proc ASCO* 2002; 21: 204a (abst 812).
35. Markman M, Wilczynski S, Monk B, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 13: 2460-5.
36. Cure H, Battista C, Guastalla JP, et al. Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC): 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 450s.
37. Markman M, et al. Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-93.
38. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Annals of Oncol* 1997; 8: 963-8.
39. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71: 1559-64.
40. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/ AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 21: 2099-106.
41. Gonzalez Martin A, Calvo E, Bover I, et al. Randomised phase II study of carboplatin (C) versus paclitaxel-carboplatin (PC) in platinum-sensitive (PS) recurrent advanced ovarian carcinoma (AOC) with assessment of quality of life (QoL). A GEICO study (Spanish Group for Investigation on Ovarian Carcinoma). *Proc ASCO* 2003; 22: 451. Abstr 1812.
42. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 450s. Abstr 5005.
43. Ferrero JM, Weber B, Lepille D, et al. Carboplatin (PA) and pegylated liposomal doxorubicin (CA); PACA regimen in patients with advanced ovarian cancer in late (>6 months) relapse (AOCLR): Survival results of a GINECO phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 454s. Abstr 5022.
44. González A, Mendiola C. Tratamiento de la enfermedad recurrente. *Nuevos fármacos. Revisiones en Cáncer* 1999; 13 (Supl. 1): 37-48.
45. Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. *The Oncologist* 1998; 3: 4-10.

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 mas 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 e) 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 (Tabla I).

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 metaanálisis de Fine y cols. se detectó un incremento significativo de la supervivencia, pasando de un escaso 5% de largos supervivientes a 15-20%. En el año 2002 se presentaron los resultados de un metaanálisis realizado por el Grupo de Metaanálisis en Gliomas donde, tras revisar los datos de más de 3.000 pacientes, se concluye que la quimioterapia adyuvante a la cirugía y radioterapia en gliomas de alto grado produce una reducción relativa de la mortalidad del 15%; o lo que es lo mismo, un aumento absoluto de la supervivencia al año del 6% y, a los 2 años, del 5%.

A este respecto este año hemos asistido a la presentación en ASCO, en forma de comunicación oral, 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 afectados 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 (Tablas II y III). A este respecto comentar el interés de moléculas como la temozolamida que, con un perfil de toxicidad leve y forma de administración oral, consigue resultados similares a los de los esquemas utilizados hasta este momento.

Pero, ¿por dónde pasa el futuro del tratamiento quimioterápico de los gliomas de alto grado? Probablemente se podría resumir en los siguientes puntos:

1. Mejor selección de pacientes: en ocasiones basados en factores pronósticos clásicos y, en otras, en nuevos hallazgos moleculares (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 investi-

TABLA I

ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS CON QUIMIOTERAPIA EN ADYUVANCIA EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

Fármaco	Autor	AP	n	Tasa RG (%)	Mediana TP (sem)	Mediana SG (sem)
BCNU	Waiker (1978)	AA/GM	72	-	-	34.5
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	92	-	-	51
	Green (1983)	AA/GM/Otros	124	-	-	50
	Solero (1979)	AA/GM	34	-	-	52
	Levin (1990)	GM	29	-	34	57
	Levin (1990)	AA/AOA	37	-	63	82
	Solero (1979)	AA/GM	36	-	-	69
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	91	-	-	42
CDDP	Fein (1983)	AA/GM/Otros	22	-	21	53
CDDP + BCNU	Yung (1992)	AA/GM/AO	33	-	34,5	76
Carbo + VP16	Jeremic (1999)	GM	35	-	52	60
Procarbina	Green (1983)	AA/GM/Otros	128	-	-	47
Temozolamida	Friedman (1998)	AA/GM	38	63	-	-
Topotecán	Friedman (1999)	GM	14	36	-	-
	Friedman (1999)	AA	7	57	-	-
	Friedman (1999)	AO	4	100	-	-
PCV	Levin (1990)	GM	31	-	37	50
	Levin (1990)	AA/AOA	36	-	126	157

AP: anatomía patológica; n: tamaño muestral; tasa RG: tasa respuestas globales; TP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; M: astrocitoma anaplásico; GM: glioblastoma multiforme; AOA: oligoastrocitoma anaplásico; AO: oligodendroglioma anaplásico

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO EN RECAÍDA

<i>Fármaco</i>	<i>Autor</i>	<i>AP</i>	<i>n</i>	<i>Tasa RG (%)</i>	<i>Mediana TP (sem)</i>	<i>Mediana SG (sem)</i>
Nitrosoureas	Huncharek (1998)	AA/GM	-	-	31 ± 7	32 ± 14
Platinos	Huncharek (1998)	AA/GM	-	-	13 ± 47	32 ± 9
Carboplatino	Yung (1991)	AA/GM	14	57	12,5	36,5
	Yung (1991)	M	15	40	10	31
	Poisson (1991)	GM	19	42	-	26
Carbo + VP16	Jeremic (1992)	GM	30	47	14	43,5
	Jeremic (1992)	AA	8	75	34	45
	Buckner (1990)	AA/GM/AO	33	36	12	25
Procarbicina	Newton (1990)	AA/GM	35	57	52	-
	Rodríguez (1989)	AA	46	28	49	-
	Rodríguez (1989)	GM	37	27	30	-
	Yung (1999)	GM	113	32	8	25
Temozolamida	Yung (1999)	GM	112	46	12,5	32
	Yung (1999)	AA	162	62	23	58
	Brandes (2001)	GM/AA/AO	40	22,5	22,3	37,1
	Brada (2001)	GM	138	8	9	24
VP16	Fulton (1996)	GM/AA/AO	45	42	8	24,5
	Fulton (1996)	AA	15	-	9,1	35,9
	Fulton (1996)	GM	20	-	7,5	11,6
CPT11	Friedman (1999)	GM	48	62,5	18	42
	Friedman (1999)	AA	10	70	12	> 40
Tamoxifeno	Caldwell (1996)	AA	12	50	-	69
	Caldwell (1996)	GM	20	40	-	31
13 cis-retinoico	Yung (1996)	GM/Otros	43	53	16	52
TPDC-FUHU	Levin (1992)	AA/Otros	38	74	-	-
	Levin (1992)	GM	37	60	-	-
BCNU + DFMO	Prados (1989)	AA/Otros	21	57	23	56
	Prados (1989)	GM	10	30	8	21

AP: anatomía patológica; n: tamaño muestral; tasa RG: tasa respuestas globales; TP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; M: astrocitoma anaplásico; GM: glioblastoma multiforme; AOA: oligoastrocitoma anaplásico; AO: oligodendroglioma anaplásico; TPDC-FUHU: tioguanina, bromodulcitol, procarbicina, CCNU, 5FU, hidroxiurea; DFMO: alfadifluorometilornitina

TABLA III
ENSAYOS RANDOMIZADOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

<i>Terapéutica</i>	<i>Autor</i>	<i>Fármacos</i>	<i>AP</i>	<i>n</i>	<i>Comentarios</i>
Adyuvante	MRCBTWP (2001)	RT	AA/GM/Otros	674	No dif.
	Prados (2001)	RT-PCV			
		Hiperfr+/DFMO	GM	231	No dif.
		Stan+/DFMO			
Recaída	Levin (2001)	RT+PCV	GM	272	No dif.
	Prados (1999)	RT+PCV+DFMO	AA	281	Susp precoz
		RT+PCV			
		RT+PCV+BudR			
Recaída	Yung (2000)	TMZ	GM	225	Mejor SG y TP para TMZ
		PCB			

AP: anatomía patológica; n: tamaño muestral; MRCBTWP Medical Research Council Brain Tumor Working Party; RT: radioterapia; Hiperfr: hiperfraccionamiento; DFMO: alfadifluorometilornitina

gando con nuevas drogas que permitan bloquear selectivamente algunos puntos de la vía carcinogénica de los gliomas: interferones, ácido retinóico, 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 inte-

grinas, 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: 1011-8.
9. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1246-56.
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.

Melanoma maligno: tratamiento adyuvante

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 extracutáneas.

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. Esta incidencia es inferior en España del 2-3 por 100.000 habitantes en los registros de Zaragoza y Navarra.

A pesar del aumento del número de casos, especialmente en las localizaciones cutáneas, la mortalidad está estable, probablemente por la clara mejoría en el campo del diagnóstico y la precocidad de las indicaciones terapéuticas quirúrgicas. Esto es concordante con la mejoría de la supervivencia a cinco años para todas las edades en los países europeos, al compararse los periodos 1978-80 y 1987-89, con una ganancia del 8,6% (1).

Existe una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma, lo que explica su mayor incidencia en regiones próximas al ecuador, sobre todo en las áreas de piel expuesta al sol especialmente en individuos con alteraciones dérmicas inducidas por los rayos solares.

La radiación ultravioleta es la responsable de la iniciación del melanoma en el 90% de los casos. Todas las longitudes de onda encierran el peligro pero sobre todo las que están entre 290-320 nm. El riesgo es aun 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 léntigo 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 hematogena explica las metástasis a nivel de pulmón,

hígado, intestino, cerebro, hueso, etc. A veces el tumor primario ha podido regresar y sólo se manifiesta por las metástasis, comportándose como un tumor metastásico de primario desconocido.

Desde el punto de vista diagnóstico es esencial la identificación de la transformación de un nevus preexistente por los cambios de color, irregularidad de los bordes, asimetría y cambios de tamaño. La biopsia escisional se impone con márgenes adecuados. Confirmado el diagnóstico debe realizarse el estudio de extensión el cual debe ser cuidadoso en las áreas ganglionares de drenaje y en general de toda la piel. Todo esto debe completarse con otras exploraciones como radiología de tórax, TAC y/o ecografías ante la sospecha de metástasis. El PET puede aportar beneficios en cuanto a extensión en los melanomas de alto riesgo. El estudio anatómopatológico de la lesión primaria y las exploraciones complementarias nos llevarán la estadificación por estadio como paso previo a una planificación terapéutica posterior. La valoración del grado de invasión de Clark y del espesor de Breslow nos mide el crecimiento vertical del melanoma ("T"), mientras que las exploraciones complementarias nos valoran la afectación ganglionar regional ("N") y las metástasis a distancia ("M"). La clasificación del año 2001 de la AJCC/UICC publicada en 2002, tiene evidentes diferencias en relación 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 distingue tipos de metástasis y el valor pronóstico de la elevación de la LDH. Finalmente la nueva clasificación patológica incluye la valoración por el ganglio centinela. En un futuro los estudios de los perfiles de expresión génica por técnicas de microarray completarán el diagnóstico de melanoma y se podrá perfilar adecuadamente la susceptibilidad, el pronóstico e individualización del tratamiento.

El tratamiento de elección del melanoma primario localizado (estadios I y II) es la cirugía y si existe afectación ganglionar regional o ganglio centinela positivo, se deberá completar con la linfadenectomía. La excisión debe ampliarse según grosor de la lesión primaria. Se acepta que la amplitud de márgenes debe ser de un cm, para lesiones de un mm de grosor. Para melanomas de 1-4 mm, se recomiendan unos dos cm y para lesiones de

un grosor superior a 4 mm, unos tres cm. La linfadenectomía regional electiva no se recomienda salvo si se tiene establecido el estudio del ganglio centinela y este resulta positivo, ya que hasta en un 37% de estos casos se encuentran ganglios afectados. La linfadenectomía terapéutica deberá realizarse cuando se diagnostican metástasis ganglionares. La cirugía debe nuevamente ser valorada en la enfermedad metastásica, especialmente en metástasis cutáneas, o solitarias en órganos ya que pudieran ser candidatas a tratamiento adyuvante.

El tratamiento adyuvante admitido en melanomas de alto riesgo (> 4 mm o afectación ganglionar regional) es el interferón a altas dosis según esquema de Kirkwood (Tabla I). Debe también valorarse tras la cirugía de las metástasis, sin evidencia de tumor.

TABLA I
ESQUEMA DE ALTAS DOSIS DE KIRKWOOD

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

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

El primer estudio de Kirwood E1684, encontró que pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaban una supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los cinco años del 37 frente a un 26% ($p = 0,0023$) del grupo no tratado. La supervivencia global a cinco años también fue significativamente mejor (46 vs. 37%, $p = 0,0237$), datos que permitieron aprobar el IFN-alfa 2b como tratamiento adyuvante en melanomas de alto riesgo por la FDA de EE.UU., e igualmente por el Ministerio de Sanidad de España. Estos datos fueron confirmados en otros estudios referidos en la tabla II.

La actualización del estudio 1684 con una mediana de seguimiento de 12,6 años, mantiene los beneficios en SLR ($HR = 1,38$, $p = 0,02$). Los beneficios en cuanto a SG han descendido ligeramente ($HR = 1,22$, $p = 0,18$), lo que puede deberse a muertes por otras causas en la población anciana del estudio (edad media actual de > 60 años) (Figs. 1 y 2).

Un análisis reciente de los estudios E1684 y E1690 del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) publicado en Clinical Cancer Research 2004; 10: 1670-

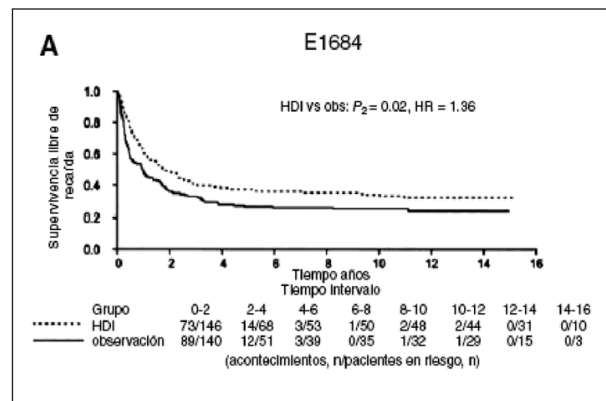


Fig. 1.

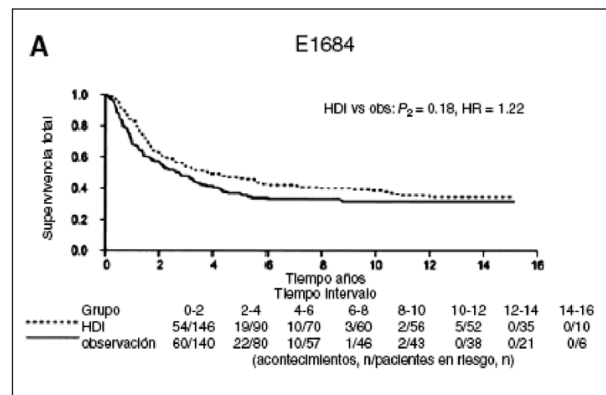


Fig. 2.

7), que comprendía a los 713 pacientes incluidos, con una mediana de seguimiento de 7,2 años, altas dosis fue superior al grupo observación en relación a SLR ($HR = 1.30$, $p < 0,002$). Sin embargo este análisis no demostró un beneficio en SG ($HR = 1,08$, $p = 0,42$). Los datos con dosis intermedia y baja aparecen en la tabla III.

La conclusión fina podría ser que en los pacientes con melanoma resecaado de alto riesgo, interferón a altas dosis es un tratamiento adyuvante con una evidencia clara para mejorar la SLR y mejoría moderada de la SG, basándose en dos estudios randomizados prospectivos, pero no en el análisis de conjunto, en cuanto a la SG.

TABLA II

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS CUATRO ESTUDIOS ECOG/INTERGROUP CON ALTAS DOSIS DE IFN ALFA-2B EN 1616 PACIENTES CON MELANOMA DE ALTO RIESGO

Estudio	Nº pacientes	Comparación	Impacto significativo	Media seguimiento → Presente análisis
E1684	287	Observación	SLE, SG	82 → 145 m
E1690	642	Observación	SLE	43 → 74 m
E2696	107	Vacuna GMK	SLE	5 → 29,3 m
E1694	880	Vacuna GMK	LE, SG	16 → 22,2 m

TABLA III
ESTUDIOS EN FASE III CON INTERFERÓN ALFA EN ESTADIOS II-III

<i>Estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
Eggermont et al. (EORTC 18952)	1418	Dosis intermed (2 años)	+(p=0,0145)	N.A.
Hancock et al.	654	Dosis bajas	N.S.	N.A

M.M. Aggermont. *Current Opinión in Oncology*, 14, 2002. *Semin Oncol* 2002; 29: 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, Díaz Rubio E, González Larriba JL, Guillen Porta V, et al. Panorámica actual del melanoma. *Acción Medica*, 1997.
2. Moreno Nogueira JA. Factores pronósticos en el melanoma maligno. Madrid: Ed. Ergon, 1997.
3. Roos M. Modifying the criteria of the American joint commission on cancer staging system in melanoma. *Current Opinión in Oncology* 1998; 10: 153-61.
4. Sondak VK. Wolfe adjuvant therapy for melanoma. *Current Opinión in Oncology* 1997; 9: 189-204.
5. Kirkwood JM, et al. High- and low- dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial e-1690/s9111/c9190". *J Clin Oncol* 2000; 2444-58.
6. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Current Opinión in Oncology* 1997; 9: 205-13.
7. González Larriba, JL, Serrano S, Álvarez Mon M, Moreno Nogueira JA, et al. Cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk melanoma patients in Spain. (Ed. Española). *Eur J Cancer* 2001; 1: 191-9.
8. Kirkwood, JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of Intergroup trial e1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370-80.
9. Kirwood JM, Ibrahim JG, Lawson DH, et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the multicenter Eastorn Cooperative Oncology Group phase II trial E2696. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1430-6.
10. Kirkwood J M, Ibrahim J, Sondak V K, et al. Pooled-analysis of four ECOG/Intergroup trial of High-dose interferon alfa-2b in 1916 patients with high-risk resected cutaneous melanoma. *ASCO* 2001; 1395.
11. Hancock BM, Wheatley K, Harrison G, et al. Aim high-adjuvant interferon in melanoma (high-risk), a United Kingdom co-ordinating committee on Cancer Research (UKCCCR) randomised study of observation versus adjuvant low dose extended duration interferon alfa-2a in high risk resected malignant melanoma. *ASCO* 2001; 1393.
12. Wheastley K, Hancock B, Gore M, et al. Interferon alfa what adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomised trial. *ASCO* 2001; 1394.
13. Kilbridge KL, Weeks JC, Saber AJ, et al. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19: 812-23.
14. Buzaid AD, Balch CM. Prognostic factor and the New American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. *ASCO* 2002; 421-7.
15. Carr KM, Bittner ML, Trent JM. Gene expression profiling in human cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. *ASCO* 2002; 428-35.
16. Kefferd RF. Clinical approach to genetic risk for melanoma. *Educattional Book. ASCO. 2002; 436-445.*
17. Eggermont AMM, Gore M. European approach to adjuvant treatment of intermediate and High-Risk malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 382-8.
18. Thompson JA. The revised American Joint Committee on Cancer Staging System for melanoma. *Semin Oncol* 2002; 2: 361-9.
19. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. Análisis conjunto de los estudios del Eastern Cooperative Oncology Group e Intergroup sobre altas dosis de IFN como adyuvante para el melanoma. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 1670-7.

Importancia de la anemia y su tratamiento

P. SÁNCHEZ-ROVIRA, M. R. DUEÑAS GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén

INTRODUCCIÓN

La anemia 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 consiguiente disminución de capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El mejor parámetro para valorar esta capacidad es la cuantificación de la Hb. Es una complicación frecuente en los pacientes con patología neoplásica y en algunas series puede llegar hasta el 50% (1,2). El principal síntoma que lleva asociado la anemia es la fatiga, que puede tener una influencia negativa en la calidad de vida de estos pacientes, e incluso puede alterar la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, la mejora en los tratamientos complementarios aplicados y la generalización de las campañas de diagnóstico precoz ha dado lugar a impactos significativo en la supervivencia de algunos tumores, por lo que cobra especial interés aspectos relacionados con la calidad de vida. Además, existen datos que muestran como la anemia puede influir negativamente en la supervivencia.

IMPACTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La anemia se manifiesta con una serie de síntomas como disnea, astenia o taquicardia, considerando estos síntomas en el contexto de la enfermedad de base, junto con la función cardiovascular y el estado nutricional, pueden tener un especial impacto en la calidad de vida.

La calidad de vida es un concepto complejo y multifactorial en donde la sintomatología de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento juegan un papel importante en su deterioro. Es importante destacar que la fatiga es uno de los síntomas más frecuentes. Su incidencia e intensidad se relaciona indudablemente con factores personales, tipo de neoplasia y con el esquema e intensidad de la quimioterapia, pero indudablemente por la presencia de anemia. Estudios relativamente recientes señalan la prevalencia y la severidad de la anemia asociada al cancer, considerando no sólo la anemia severa, sino también las moderadas. En estos estudios se han utilizado instrumentos del "Functional Assessment of Cancer Therapy" como el FACT-G para la

valoración general y el FACT-An para analizar el impacto de la anemia, y se comprueba como los índices de bienestar tanto funcional como físico fueron significativamente favorables para aquellos pacientes con niveles de hemoglobina por encima de 12 g/dl (3-7).

Existen tres estudios que evidencian como el tratamiento de la anemia influye positivamente en los test de calidad de vida (5-7). De ellos el estudio de Demetry y cols. objetiva como los pacientes con incrementos de hemoglobina por encima de 2 g/dl consiguen mayores aumentos en los índices de calidad de vida. Littlewood y cols. comprueban que existe correlación positiva entre los niveles de hemoglobina, cambios en el nivel de actividad y astenia en pacientes con tratamiento quimioterápico que son randomizados a recibir eritropoyetina frente a placebo.

Es interesante estudiar el impacto de la anemia en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia. En un estudio realizado en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello estadios III y IV se comprueba como 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%) (9) (Fig. 1). De igual forma los niveles de hemoglobina pueden en este grupo de pacientes constituir un factor predictivo de respuesta (10).

En otros tipos de tumores se ha comprobado igualmente que el factor anemia puede tener impacto negativo en la supervivencia global. En un estudio realizado en pacientes con carcinoma de recto en tratamiento quimiorradioterápico (11), se demostró que los niveles de hemoglobina por debajo de 11 g/dl pueden reducir los índices de supervivencia. Igual ocurre en pacientes con carcinoma de cérvix (12).

Por lo que respecta a la influencia de la anemia en los pacientes que reciben exclusivamente tratamiento quimioterápico, existe un estudio comparativo en donde se comprueba que aquellos pacientes diagnosticados de tumores sólidos o procesos hematológicos no mieloides que reciben pautas de quimioterapia no basadas en cisplatino, el grupo tratado con eritropoyetina presentan una mediana de supervivencia de 17 meses frente a los 11 meses para el grupo placebo. No obstante estas diferencias no alcanzan el nivel de significación ($p = 0,052$) y otros factores como

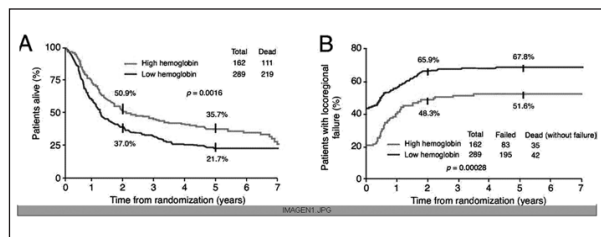


Fig. 1. Supervivencia global (A) y control locorregional (B) de acuerdo a los niveles de Hb en un estudio prospectivo de 451 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello avanzado tratados con radioterapia.

el estadio, afectación medular o la intensidad del tratamiento empleado, al no ser factores estratificados, pueden afectar a la supervivencia, por lo que se precisan más estudios que confirmen estos resultados (3). Recientemente se han publicado estudios en carcinoma de mama metastático en los que se constata que aquellas pacientes que responden al tratamiento con EPO tienen mayores posibilidades de responder al tratamiento frente a aquellas que no objetivaron aumento en los niveles de hemoglobina tras recibir EPO (13) si bien es cierto que existen estudios en donde no se comprueba dicha relación (3).

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

TRANSFUSIONES

La transfusión proporciona una corrección inmediata de la anemia por lo que estaría indicada en aquellas situaciones en que pueda suponer un riesgo para la vida del paciente. Salvo esta circunstancia y aquellos casos en los que existe afectación medular neoplásica con compromiso de células precursoras eritropoyéticas o resistencia a la rHuEPO debe evitarse su utilización.

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

La introducción de rHuEPO supone un significativo avance para el tratamiento de la anemia al reducir las necesidades transfusionales con relativamente bajo nivel de efectos adversos.

El estudio llevado a cabo por Abels y cols. (14) comprueba como se produce un incremento significativo en el hematocrito en aquellos pacientes que reciben rHuEPO con o sin quimioterapia (Fig. 2) frente al grupo placebo ($p < 0,004$). En este estudio se comprueba que existe un 40-50% de pacientes refractarios. La determinación basal de EPO endógena así como el receptor de transferrina reali-

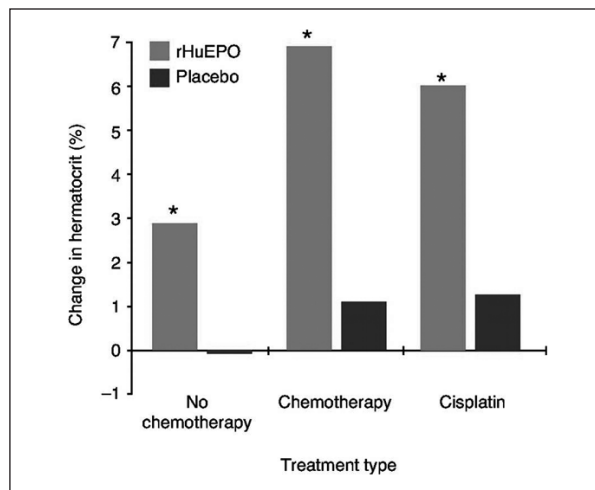


Fig. 2. Cambios en los niveles del hematocrito basales frente a los últimos valores en pacientes con cáncer que han recibido rHuEPO con y sin quimioterapia.

zados dos semanas tras el inicio del tratamiento puede seleccionar aquellos pacientes refractarios (15,16). Por otro lado y con vistas a evitar el inconveniente de una administración de tres veces por semana son interesantes los estudios de administración semanal, en donde se evidencia que puede ser igualmente segura y eficaz (12).

La guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology recomienda el tratamiento con eritropoyetina alfa en pacientes con cáncer que estén recibiendo quimioterapia con niveles de Hb ≤ 10 g/dl. Para pacientes con niveles de Hb entre 10-12 g/dl la guía sugiere que el tratamiento con eritropoyetina alfa debe utilizarse con cautela, si bien es evidente el beneficio en calidad de vida y los mejores resultados obtenidos manteniendo niveles de Hb ≥ 12 g/dl (17).

DARBOPOETINA ALFA

La adición de dos cadenas de ac. sialico a la rHuEPO, confiere a la nueva molécula una vida media superior (40 horas) y permite una administración más cómoda. Los primeros estudios de administración semanal parecen conferir resultados equivalentes a la rHuEPO (18-21). Además estudios recientes parecen determinar la seguridad de esta administración bisemanal (18).

Igualmente en un estudio reciente se comprueba el aumento en los tiempos a la progresión en pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas que reciben quimioterapia más darbopoetina frente a placebo (33 vs. 23 semanas) (22).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-11.
2. Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 156-69.
3. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier J, 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.
4. Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, et al. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994; 73: 2535-42.

5. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
6. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-3425.
7. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-882.
8. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
9. 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.
10. 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).
11. Phan T, Crane C, Mendoza T, et al. Low hemoglobin levels after preoperative chemotherapy for locally advanced rectal cancer are associated with a worse survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 151a.
12. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
13. Larson AM, Landbeerg G, Palman S, Albersson M. Erythropoietin enhances response to treatment in patients with advanced Breast Cancer. *Acta Oncológica* 2004; 43: 594-7.
14. Abels R. Erythropoietin for anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Supl. 2): S2-S8.
15. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993; 4: 161-7.
16. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446-53.
17. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
18. Glaspy J, Jadeja J, Justice G, et al. Darbepoetin alfa administered every 1 or 2 weeks (with no loss of dose efficiency) alleviates anemia in patients with solid tumors. *Blood* 2001; 98: 298a.
19. Hedenus M, Hansen S, Dewey C, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled, phase II, dose-finding study of NESP in patients with lymphoproliferative malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 393a.
20. Kotasek D, Berg R, Poulsen E, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, phase I/II dose finding study of Aranesp™ administered once every three weeks in solid tumor patients. *Blood* 2000; 96: 294a.
21. Glaspy J, Jadeja J, Justice G, et al. Randomized, active-controlled, phase 1/2, dose-comparison study of NESP administered weekly or every 2 weeks in patients with solid tumors. *Eur J Cancer* 2001; 37: 353a.
22. Pirker R, Vansteenkiste J, Gateley J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in patients undergoing platinum-treatment for lung cancer published erratum appears in *Eur J Cancer* 2002; 38: 449. *Eur J Cancer* 2001; 37: 264a.

Nutrición y oncología: un encuentro necesario

J. SANZ ORTIZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

¿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. 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. 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 (índice masa corporal) 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.

EL SÍNDROME ANOREXIA CAQUEXIA EN PACIENTE CON CÁNCER

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 (1). 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 (2). Esta circunstancia nos obliga a tener que tomar medidas nutri-

ciones preventivas desde que el paciente es diagnosticado de cáncer. La pérdida del deseo de comer (anorexia) se presenta en el 15 al 25% de todos los pacientes al diagnóstico y posteriormente se agrava con los tratamientos oncológicos y la progresión de la enfermedad. No es frecuente que la pérdida de peso no vaya precedida de anorexia (3). La pérdida de masa muscular (sarcopenia) y de tejido adiposo puede ocurrir sin presencia de anorexia. Es de causa multifactorial incluyendo factores tumorales, del huésped y del tratamiento oncológico específico. La prevalencia de la pérdida de peso es mayor en pacientes con tumores gastrointestinales que en procesos hematológicos o neoplasias mamarias. Otras entidades morbosas como el sida, o la insuficiencia cardíaca crónica también presenta el síndrome de anorexia-caquexia. La incidencia de anorexia disminuye significativamente cuando se administran por vía oral aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina o valina) (4). Otro efecto importante de los aminoácidos de cadena ramificada es que inhiben la proteólisis de músculo esquelético en modelos animales (5).

ETIOLOGÍA

La etiología es múltiple e intervienen también factores del tratamiento quimiorradioterápico y quirúrgico. La anorexia del cáncer está inducida por un aumento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo. Además de otros factores como alteraciones del gusto y del olfato, retraso del vaciamiento gástrico, aversión por determinados alimentos. Los tratamientos de cirugía, radioterapia y quimioterapia contribuyen a la anorexia y pérdida de peso de los pacientes. La quimioterapia (QT) citotóxica es una piedra angular del tratamiento oncológico que en la actualidad es curativa en el 20% de los pacientes y ayuda a paliar la enfermedad en el 80% restante. Hoy en día podemos decir que casi el 100 de los pacientes con cáncer recibirán QT en algún momento de la evolución de su enfermedad (6). Al contrario que la cirugía y la radioterapia (terapias locales del cáncer) la QT es un tratamiento sistémico y afecta a todo el organismo incluyendo las células normales en fase proliferativa, por lo que tiene más efectos no deseados y más diversos. Los efectos secundarios de la QT que afectan

al aparato gastrointestinal tienen repercusión relevante sobre la nutrición, como son: los cambios en la percepción de olores y sabores, las náuseas y vómitos, la anorexia, la saciedad precoz, la mucositis, la diarrea y/o estreñimiento

FISIOPATOLOGÍA

REGULACIÓN DEL APETITO

El síndrome anorexia-caquexia está condicionado por la producción de citoquinas generadas por el propio tumor o como respuesta al mismo por parte del sistema inmune del huésped. Existe una desregulación de los neuropéptidos que regulan las señales orexígenas y anorexígenas que llegan al hipotálamo (7), circuito que mantiene relacionados los adipocitos (leptina periférica) y el hipotálamo (sistema nervioso central). La homeostasis entre ambos se mantiene por el gen "ob" que codifica una proteína (leptina) producida en el tejido adiposo. Su nivel correlaciona positivamente con la masa corporal grasa. La leptina en el hipotálamo reduce la señal de apetito y aumenta el metabolismo energético (8). El aumento de leptina estimula la cascada anorexígena (CRF, Melanocortina, GLP-1, CART) e inhibe el neuropéptido Y (NPY) poderoso orexígeno (9). El Ghrelin es un péptido neuroendocrino descrito en 1999 que pertenece al grupo de secretagogos de hormona de crecimiento (GH) cuyo receptor es distinto del GHRH. Es producido por las células del fundus gástrico y tiene como función estimular el NPY potente orexígeno hipotalámico. Además induce la formación de tejido adiposo y acelera el vaciamiento gástrico impidiendo la sensación saciedad precoz (10). El descubrimiento de los "pathways" que regulan el apetito permiten diseñar nuevas dianas moleculares que la inhibirlos permitan recuperar la homeostasis normal.

MEDIADORES DE LA CAQUEXIA EN CÁNCER. PRODUCCIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

La elevación de citoquinas proinflamatorias es un hecho común en el síndrome anorexia-caquexia. Los mecanismos del síndrome anorexia-caquexia están mediados por citoquinas producidas tanto por el huésped como el tumor. El factor inductor de proteólisis (PIF) y el factor movilizador de proteínas (PMF) producidos por el tumor son los responsables de la sarcopenia y de la síntesis de reactantes de fase aguda por el hígado (11). El factor movilizador de lípidos (LMF), también producido por el tumor es el responsable de la pérdida de masa grasa. La lipólisis en el tejido adiposo es iniciada por la lipasa sensible a hormonas (HSL) (12). En el sistema inmune del huésped macrófagos y linfocitos T activados generan TNF-alfa o caquexina (tumor necrosis factor), IL-1, IL-6, Interferón gamma y DF (diferenciación Factor o leucemia inhibidor factor LIF) (13). El TNF-alfa inhibe la lipoproteína lipasa (LPL), estimula la lipólisis y activa la degradación de la proteína muscular. La IL-6 pone en marcha el sistema proteasoma-ubiquitina (degrada inhibidor de NF-KB) y pone en marcha la proteólisis muscular (que conduce a la sarcopenia) y la producción de reactantes de fase aguda (14). Estas sustancias inhiben la lipoproteína lipasa, inducen la síntesis de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda y actúan sobre múltiples dianas tales como la médula ósea, monocitos, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales y neuronas produciendo una cascada de efectos biológicos. (Tabla I). Aunque la función de las citoquinas es primariamente protectora, tienen también efectos deletéreos como son: estimular la producción de factores de crecimiento por parte de las células tumorales y estimular la neoangiogénesis (15). Al incremento de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ), se une la producción de proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa mitocondrial y la proteólisis mediada por

TABLA I
EFECTOS CITOQUINAS SOBRE EL METABOLISMO

Citoquina	Proteína	Carbohidrato	Grasa
TNF	Proteólisis aumenta Oxidación aumenta Síntesis hígado sube	Glicogenolisis sube Glucogénesis baja Gluconeogénesis sube Aclaramiento glucosa sube Lactato sube.	Lipogénesis baja
IL-1	Síntesis hígado sube	Gluconeogénesis sube Aclaramiento glucosa sube	Lipólisis sube LPL baja Síntesis ácidos grasos sube
IL-6	Síntesis hígado sube		Lipólisis sube Síntesis ácidos grasos sube
IFN gamma			Lipogénesis baja Lipólisis sube LPL baja
D-factor (LIF)			LPL baja

LPL = lipoproteína lipasa

el sistema proteasoma.ubiquitina (16) conduciendo a una pérdida irreversible de masa magra (sarcopenia). Este proceso una vez instaurado es automantenido por activación de procesos metabólicos ineficientes con gasto energético en reposo (GEB) aumentado. El grado de caquexia correlaciona de forma inversa con el tiempo de supervivencia (17). Este complejo síndrome metabólico es percibido por pacientes y familiares como fase final de la enfermedad, lo que va a repercutir de forma muy significativa en la calidad de vida relacionada con la salud percibida.

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 glicólisis → 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 (18)

ENFOQUE TERAPÉUTICO

Dentro del cuidado nutricional del paciente hay que señalar tres componentes importantes: la familia, la acción de cocinar y los fármacos.

—¿Es la unidad familiar un factor clave en el desarrollo de la MEP? La familia ejerce un efecto protector sobre los miembros que son más débiles: los niños, los mayores y los enfermos. Esta acción tan beneficiosa es la más afectada por el cambio de paradigma en el siglo XXI. El sistema alimentario cumple tres funciones en el los humanos: nutrir, satisfacer y socializar. La primera es básica, ya que comer proporciona los elemen-

tos energéticos y plásticos imprescindibles para el desgaste energético de vivir. En segundo lugar alimentarse produce además satisfacción y placer. Y en tercer lugar para los ancianos o los enfermos el acto de comer junto con su familia puede constituir el momento más feliz del día. Nuestra sociedad no facilita el comer en compañía y hay muchas personas que viven solas.

—¿El cocinar tiene una función social que mejora la calidad de vida? Un buen comer requiere un buen cocinar. Una correcta nutrición precisa de trabajo en la cocina. Cuanto menos tiempo se emplee en cocinar mayor es el riesgo de comer inadecuadamente. El cocinado de los alimentos es un capítulo de gran importancia antropológica e histórica. Las personas que viven solas están obligadas a ir a comprar los alimentos y luego cocinarlos. Esto condiciona que se preparen pocos platos de la manera más rápida y simple posible y se hagan sólo una o dos comidas al día. Lo que hace que no se alcancen los mínimos energéticos requeridos.

—Alimentos funcionales, productos nutri-céuticos o alimentos de diseño. Son expresiones que se utilizan para referirse a alimentos o a ingredientes alimentarios aislados que proporcionan determinados efectos fisiológicos no nutricionales beneficiosos para la salud. Intervienen en la prevención o el tratamiento de enfermedades indistintamente de su valor nutricional. Los nutrientes esenciales deben ser considerados nutri-céuticos cuando proporcionan algún beneficio añadido a su papel de promover el crecimiento y favorecer el mantenimiento del organismo. Por ejemplo, las propiedades antioxidantes de la vitamina C (20), el efecto de los probióticos como el yogur, la acción antioxidante de los polifenoles del aceite de oliva, el valor antiinflamatorio de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (EPA y DHA), la repercusión del efecto antioxidante del tanino del vino, las consecuencias beneficiosas de la fibra sobre el perfil lipídico, el valor de los hidratos de carbono como prebióticos en la flora intestinal del colon, el aceite de

TABLA II
ANORMALIDADES METABÓLICAS EN LA CAQUEXIA

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 1kg/peso corporal/mes (19)

UCP = Unidades desacopladas fosforilación oxidativa mitocondrial. Ciclo de Cori: Neoglucogénesis.

oliva como gran poder antioxidante, y los ácidos grasos n-3 también muestra una elevada capacidad antiarrítmica (21), etc.

TRATAMIENTO

Hasta ahora el tratamiento de la caquexia ha sido reactivo en lugar de ser proactivo, es decir, se inicia después de que el paciente ya ha tenido una importante depleción nutricional. Debemos adelantarnos al posible deterioro nutricional en el paciente con cáncer. Actualmente disponemos de varias alternativas como son las nutricionales, las farmacológicas, y las que combinan en un mismo producto el efecto nutricional y el farmacológico que son los denominados “nutri-céuticos”. 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 (22). Los medios farmacológicos para mejorar el estado nutricional incluyen los estimuladores del apetito u orexígenos (corticosteroides, agentes progestacionales, cannabinoideos, ghrelin), esteroides anabólicos, agonistas Beta2, proquinéticos, inhibidores proteasoma, hormonas (IGF-1, Melatonina, GH, Somatostatina), inhibidores citocinas TNF- α (pentoxifilina, clenbuterol, COX-2is y talidomida), citocinas antiinflamatorias (ILs-4-10-12 y 15), inhibidores apoptosis muscular LTDNAB y “nutri-céuticos” (ácido eicosapentanoico w-3 EPA; aminoácidos de cadena ramificada: valina, isoleucina y leucina) (23). No debemos olvidar el capítulo de medidas no farmacológicas entre las que se encuentran el apoyo psicoemocional y social y el ejercicio físico diario (24), citadas en último lugar pero no las menos importantes.

¿Por qué el grado de malnutrición del paciente no se identifica, no se evalúa y no se contempla “a priori”? Una vez conocidas las exigencias la estrategia adecuada para alcanzarlas comprende un conjunto de pasos consecutivos que conducen a una mejora manifiesta de la situación de inicio. El concepto de calidad total incluye la satisfacción de cuatro grupos de interés: enfermos, profesionales, proveedores y el bienestar de la sociedad. Se deben establecer pautas mínimas de estructura, proceso, indicadores y estándares de resultados

—Identificar el problema, tomar conciencia del “hecho” en sí mismo. Es un hecho que la MEP está presente en el 75% de los pacientes oncológicos.

—Medir y cuantificar el hecho, así como sus consecuencias. Actualmente la herramienta adecuada y validada para este objetivo es la evaluación global subjetiva generada por el paciente (PG-SGA).

—Valoración o percepción del hecho por el propio sujeto enfermo (valor). El criterio de la persona afecta y su participación en la toma de decisiones es importante a la hora de establecer las soluciones (respeto a la autonomía).

—Tomar la decisión (profesional sanitario y paciente) de que hay que afrontar la situación

—Establecer plan terapéutico (protocolo escrito) desde el primer contacto con el paciente. En la era del trabajo en equipo el médico oncólogo no puede trabajar sólo.

—Despliegue. En el diseño del plan deben participar todos los profesionales implicados en el cuidado del paciente como son: oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, enfermeros/as, dietistas, especialistas en nutrición, farmacéuticos y personal auxiliar

—Puesta en marcha = ¡Acción! Hacer

—Evaluar indicadores y resultados comprobando si el servicio está conforme a las exigencias

—Ajustar con un proceso de mejora continua

REFLEXIONES FINALES

A las cuatro constantes habituales cuantitativas que se registran de forma rutinaria en el examen físico del paciente (frecuencia pulso y respiratoria, tensión arterial y temperatura) deben añadirse dos más que han demostrado su importancia y reflejo en la calidad y cantidad de vida de los pacientes. La valoración en ambos casos es realizada por el paciente que establece su propia estimación. La primera de ellas es la medida del dolor mediante la escala visual analógica (EVA), en la que el propio enfermo cuantifica la intensidad del dolor. La segunda es la valoración del peso corporal (IMC) y la valoración global subjetiva generada por el propio paciente (VSG-GP). Tienen que ser evaluadas en todos los controles periódicos y análisis de la toxicidad en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento, (cirugía, radioterapia, quimioterapia, bioterapia) debe constar en cada visita, además del número de leucocitos, hematíes y los datos bioquímicos, el registro del peso corporal y lo que es más importante su porcentaje de variación en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997; 315: 19-1222.
2. Barton BE. IL-6-Like cytokines and cancer cachexia. *Immunology Research* 2001; 23/1: 41-58.
3. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-42.
4. 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.
5. Busquets S, Alvarez 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.
6. Page R, Takimoto C. Principles of chemotherapy. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 7th ed. USA, Md: The Oncology Group, 2003. p. 21-38.

7. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for the new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-40.
8. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
9. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Research* 1999; 59: 4493-501.
10. Wu JT, Kral JG. Ghrelin. Integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Annals of Surgery* 2004; 239: 464-74.
11. Watchorn TM, Waddell I, Dowidar N, et al. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. *FASEB J* 2001; 15: 562-4.
12. Stralfors P, Olson H, Belgrange P. Hormone sensitive lipase. In: Boyer PD, Krebs EG, eds. *The enzymes*. New York Academic Press, 1987. p. 147-77.
13. Laviano A, Renvyle T, Yang Z. From Laboratory to Bedside: New strategies in the treatment of malnutrition in cancer patient. *Nutrition* 1996; 12: 112-22.
14. Von Haeling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *International Journal of Cardiology* 2002; 85: 173-83.
15. Moldawer LL, Rogy MA, Lowry SF. The role of cytokines in cancer cachexia. *JPEN* 1992; 16 (Supl. 6): 43S.
16. Attais D, Combaret L, Tilignac T, Taillandier D. Adaptation of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathways in cancer cachexia. *Molecular Biology Reports* 1999 26: 77-82.
17. Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17: 477-98
18. 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.
19. 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.
20. Martí del Moral A. Alimentos funcionales. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL, eds. *Libro blanco de la alimentación en los mayores*. Buenos Aires: Panamericana 2005. p. 145-58.
21. Rudra PK, Fair SSB, Leitch JW, Garg ML. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and cardiac arrhythmias. En: Wildman REC, ed. *Handbook of nutraceuticals and functional foods*. Florida, 2001. p. 295-303.
22. Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Current Opinion in Oncology*. 1999; 11: 225-34.
23. Argilés JM, Almdro V, Busquet S, López-Soriano FJ. The pharmacological treatment of cachexia. *Current Drug Targets* 2004; 4.
24. Ardies M. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutrition and Cancer* 2002; 42: 143-57.

Situación actual del tratamiento del dolor oncológico

J. CASSINELLO ESPINOSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

La situación del tratamiento del dolor oncológico ha experimentado una transformación extraordinaria en los últimos años. Cabe afirmar que, hoy día, existe una mayor sensibilidad frente al dolor por parte de los oncólogos médicos y unos mayores conocimientos sobre cómo tratarlo así como una mayor capacidad de diagnosticarlo, evaluarlo y controlarlo.

Describir la *situación del tratamiento del dolor* en el año 2005, exige comentar, siquiera brevemente, los siguientes aspectos:

1. Proyecto ALGOS 1998-2005.
2. Aplicación flexible de la escalera analgésica de la OMS en el enfermo oncológico.
3. Nuevos opioides en España para el dolor oncológico.
4. Nuevos estudios terapéuticos en el dolor irruptivo.
5. Perspectivas de los oncólogos médicos sobre el dolor oncológico: estudio DOME (dolor en oncología médica).

PROYECTO ALGOS 1998-2005

Este proyecto ALGOS vio la luz en 1998 como el primer proyecto de envergadura de la oncología médica contra el dolor creado en Europa. El objetivo último de este proyecto es aliviar el sufrimiento que el dolor provoca en los enfermos de cáncer. Nació este proyecto en el seno de la oncología médica y está dirigido a profesionales de la salud, pacientes, familiares, cuidadores y población general. El objetivo era desarrollar un programa de iniciativas y actividades divulgativas, formativas y científicas con el propósito de promover el manejo adecuado del dolor en la práctica clínica de todos los profesionales implicados en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer y dolor.

Tras cinco años de andadura el proyecto ALGOS ha supuesto: a) el reconocimiento de los factores que en la práctica clínica impiden el correcto tratamiento del dolor oncológico; b) el aumento de la concienciación y la sensibilización de muchos profesionales hacia el adecuado tratamiento del dolor oncológico; c) la mejora de los conceptos sobre evaluación, medición y control del

dolor; d) la creación de programas de formación en dolor oncológico a médicos de Atención Primaria y residentes; e) la puesta en marcha de varios estudios clínicos concernientes a la flexibilidad en la aplicación de la escalera analgésica de la OMS y la búsqueda del mejor tratamiento de los pacientes con cáncer y dolor; y f) la extensión e implantación de estas buenas prácticas clínicas a los propios miembros de los Servicios de Oncología, a los pacientes y a sus familiares y a los profesionales de Atención Primaria y Cuidados Paliativos.

Cabe afirmar, sin temor a equivocarnos, que el proyecto ALGOS ha marcado un antes y un después en la consideración, diagnóstico, medición, evaluación, tratamiento y seguimiento de uno de los síntomas más frecuentes, temibles y clásicamente definitorios de los pacientes afectados de un cáncer: el dolor.

El proyecto ALGOS ha presentado recientemente su memoria de actividades en el V aniversario de su creación. En ella se reflejan los logros obtenidos y la metodología de trabajo llevada a cabo para conseguirlos. Si bien es cierto que para el objetivo fundamental planteado –ningún paciente oncológico con dolor– queda mucho camino por recorrer, el proyecto ALGOS ha permitido dar un paso de gigante en esa dirección.

APLICACIÓN FLEXIBLE DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS EN EL DOLOR ONCOLÓGICO

El tratamiento farmacológico del dolor está organizado en lo que se denomina la escalera analgésica de la OMS publicada en 1986. Esta escalera consta de tres peldaños que sistematizan racionalmente la estrategia de administración de fármacos en el tratamiento del dolor. Los fármacos de cada peldaño de la escalera deben administrarse, teóricamente, de menor a mayor en relación con la intensidad del dolor. El empleo correcto de la escalera analgésica supone el control del dolor en la mayoría de los pacientes con dolor y cáncer; sólo un 10-15% de los enfermos suele necesitar el uso de otras vías de administración o (en algún caso aislado) alguna técnica antiálgica invasiva.

La pregunta que nos hacemos es si, en el dolor oncológico, es “obligado” para pasar del primero al tercer escalón pasar por el segundo. O si es lícito, cuando la

elevada intensidad del dolor oncológico así lo requiera, iniciar el tratamiento con fármacos del tercer escalón, sin pasar previamente por el primero o el segundo. Estas preguntas se suscitan porque, en determinados pacientes tumorales con dolor intenso, se precisa de un tratamiento lo más eficaz y rápido posible, y ambos aspectos es posible que se consigan mejor aplicando directamente fármacos del tercer escalón o desde los AINE (o junto a los AINE), sin la secuencia el paso previo académico primer-segundo-tercer escalón. La pregunta inmediata que surge es: ¿qué experiencias y qué nivel de evidencia avalan esta práctica?

Ya en 1994 la Agencia para el Cuidado de la Salud y la Investigación de los Estados Unidos reconocía en sus *guidelines* (1) que algunos pacientes con estadios avanzados o con dolor más intenso podrían empezar por el segundo o tercer escalón de la OMS. Posteriormente en un meta análisis realizado por Eisenberg (2) que revisó el uso de los AINE, se llegó a la conclusión de que “los opioides menores solos o en combinación no producían mayor analgesia que los AINE solos” lo que sugería que tal vez el paso por el segundo escalón desde el primero no producía beneficio en determinados pacientes. En otra experiencia pilotada por Vielvoyer-Kerkmeer (3) se comparó en un estudio no aleatorizado, el paso de AINE a fentanilo transdérmico con el paso de codeína a fentanilo transdérmico. Los resultados de este estudio piloto (n = 28) demostraron que se podía pasar del primer escalón al tercero sin especiales complicaciones.

En un estudio griego (4) se trató con fentanilo transdérmico directamente desde AINE a 113 pacientes sin consumo previo de opioides; los resultados en el control del dolor fueron excelentes y ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por reacciones adversas., siendo muy baja la incidencia de efectos secundarios. Se eligió el fentanilo porque este fármaco ofrece ventajas para los pacientes ambulatorios con dolor crónico maligno por su comodidad y su menor aparición de efectos secundarios.

En nuestro país se han realizado también varias experiencias (5), que demostraron: a) que el paso directo a fentanilo transdérmico desde AINE mostró un buen perfil de seguridad; b) que el control del dolor, medido por EVA, fue más rápido con fentanilo transdérmico que con codeína en pacientes procedentes de AINE; c) que no aparecen efectos secundarios diferentes ni aumenta la intensidad de estos cuando se evita el segundo escalón; y d) que los pacientes que fueron tratados con fentanilo desde AINE sin haber recibido previamente opioides menores se mostraron más satisfechos con el tratamiento analgésico, requirieron menos medicación de rescate, consumieron menos laxantes y antieméticos y precisaron menos incrementos de dosis para controlar el dolor que los del grupo tratado previamente con opioides menores.

Se precisaba, sin embargo, la realización de un estudio aleatorizado en el que, de la comparación de ambas prácticas, se pueda derivar una implicación clínica de mayor solidez. Por ello se puso en marcha, dentro del proyecto ALGOS, un estudio aleatorizado, el FEN-ESP-17, para evaluar la eficacia y seguridad del trata-

miento con fentanilo-TTS frente a opioides menores, en pacientes con dolor crónico moderado-intenso tratados con AINE. Se trata de un estudio nacional, abierto y aleatorizado en el que participan hospitales españoles. Los objetivos primarios del estudio son demostrar que fentanilo transdérmico es, al menos, tan eficaz y seguro como los opioides menores en pacientes con dolor crónico oncológico moderado-intenso tratados previamente con AINE. Los pacientes son randomizados a recibir fentanilo -TTS a dosis de 25 µg/h u opioides menores (tramadol 200 mg/día o dihidrocodeína 120 mg/día. Estas dosis iniciales se escalarán en función de la EVA del paciente. El estudio FEN-ESP-17 continúa en marcha y sigue reclutando pacientes. Se espera disponer de los resultados definitivos en el periodo 2005-2006. Si se cumplen los objetivos del estudio, será la primera vez que se compruebe, en un estudio comparativo directo, que el paso del primer escalón al tercer escalón de la escala de la OMS es una práctica eficaz y segura en pacientes con dolor oncológico moderado-intenso.

No es ocioso insistir en que la escala de la OMS no es otra cosa que un instrumento útil para controlar el dolor, por lo que si las características del mismo así lo exigen, es el médico responsable el que sentará las pautas antiálgicas más convenientes, independientemente de que sigan o no las directrices de la escalera. En definitiva, la escala analgésica de la OMS no debe ser concebida nunca como un dogma terapéutico, sino como un instrumento de ayuda y, como tal, sujeta a las variaciones que el propio dinamismo científico analgésico pueda introducir.

NUEVOS OPIOIDES EN ESPAÑA PARA EL DOLOR ONCOLÓGICO

Recientemente se ha aprobado en España el uso de la oxycodona de liberación retardada para el dolor del paciente oncológico. La oxycodona, ya comercializada en otros países, presenta como principales características las siguientes (6): a) inicio rápido de acción -1 hora aproximadamente- con 12 horas de duración de efecto analgésico; b) su biodisponibilidad oral es el doble que la de la morfina; c) su ausencia de techo terapéutico; d) su ausencia de metabolitos clínicamente activos; e) su fácil titulación; f) su posible utilidad en el dolor neuropático; y g) la posibilidad de ser empleada como rescate en pacientes resistentes a otros opioides. La potencia de la oxycodona de liberación retardada, a igualdad de dosis, es doble que la de la morfina de liberación retardada. Además de su mayor potencia y de su rápido inicio de acción, otra posible ventaja de este fármaco respecto a la morfina es la menor incidencia de prurito o alucinaciones.

La incorporación de esta nueva droga analgésica es una buena noticia para el campo de la analgesia oncológica, donde la ampliación del abanico terapéutico es una auténtica necesidad. Su uso progresivo en nuestro país permitirá conocer mejor su importante papel en el contexto del tratamiento analgésico de los pacientes con dolor por cáncer.

NUEVOS ESTUDIOS TERAPÉUTICOS EN EL DOLOR IRRUPTIVO

Como es sabido el dolor irruptivo (*breakthrough pain* en la literatura anglosajona) se define como un dolor transitorio e intenso que aparece añadido al dolor habitual bien controlado del paciente. Un tipo concreto de dolor irruptivo es el *dolor incidental*, inducido por algún movimiento, tos, defecación o acción voluntaria del paciente. Sin embargo, en el 30% de los casos, el dolor irruptivo es espontáneo y se desconoce la causa del mismo. Si los pacientes están tratados ya con opiáceos, el fármaco de elección en el contexto ambulatorio es el citrato de fentanilo, que se aplica en la mucosa oral y permite unas muy rápidas absorción y efecto analgésico. La potencia relativa del fentanilo oral transmucoso respecto a la morfina i.v. es de 1:10; se absorbe con rapidez a través de la mucosa oral con un efecto analgésico que comienza a los 5 minutos y se mantiene entre 40 y 60 minutos. Dado este efecto analgésico potente y rápido y su cómoda y fácil administración, el citrato de fentanilo transmucoso es un fármaco ideal para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo en pacientes que reciben tratamiento con opiáceos. También es útil para la prevención del dolor incidental. El fentanilo oral transmucoso se presenta en *sticks* de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 mcg. El enfermo debe iniciar el tratamiento con 200-400 mcg frotando el preparado en ambas mejillas durante 15 minutos. Si no mejora con la dosis inicial, debe repetirse la misma dosis durante otros 15 minutos. Si el dolor ya se controla, la dosis con la que debe tratar el siguiente episodio debe ser la inmediatamente superior.

Recientemente se ha realizado en España un estudio multicéntrico observacional en pacientes oncológicos con dolor irruptivo con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del citrato de fentanilo transmucoso en nuestro medio (7). En este estudio se evaluó la seguridad del fármaco mediante la recogida de reacciones adversas referidas por el paciente o detectadas por el investigador. A su vez, la efectividad se evaluó mediante el estudio de la intensidad del dolor irruptivo, medido con la EVA, en las 4 últimas crisis aparecidas en las 48 horas previas a la valoración por el investigador. También se evaluaron las características del dolor irruptivo, el tratamiento utilizado en las crisis, el tiempo transcurrido hasta notar alivio y el grado de dolor post-tratamiento. Estos datos se compararon con el tratamiento utilizado previamente. Fueron evaluables 165 pacientes para seguridad y 74 para efectividad. En cuanto a la seguridad del preparado, cabe decir que todas las reacciones adversas observadas fueron de intensidad leve o moderada, las más frecuentes de origen gastrointestinal seguidas de alteraciones del SNC. En relación con la eficacia del fármaco, cabe afirmar que a) tras la administración del citrato de fentanilo transmucoso oral (CFTO), el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio del dolor fue

significativamente menor que con otros tratamientos distintos a CFTO; b) la disminución de la intensidad del dolor fue significativamente mayor con CFTO que con otros fármacos; y c) la intensidad media del dolor durante la última semana, previa a la valoración del investigador, descendió de forma significativa respecto a la situación basal. Por otra parte, el análisis realizado con la población por intención de tratar (n = 148) mostró resultados similares, por lo que los datos de eficacia obtenidos pueden extrapolarse al resto de la población a estudio. Cabe concluir, por consiguiente, que este estudio observacional confirma el buen perfil de seguridad de CFOT, comparable al de otros analgésicos opioides, tanto a corto como a largo plazo (6 meses). Así mismo, los datos de efectividad obtenidos han permitido constatar que CFOT es un fármaco capaz de disminuir el dolor irruptivo, de forma significativamente más rápida, eficaz y específica, que otros tratamientos previamente usados con anterioridad en este tipo de dolor.

PERSPECTIVAS DE LOS ONCÓLOGOS MÉDICOS SOBRE EL DOLOR ONCOLÓGICO: ESTUDIO DOME (DOLOR EN ONCOLOGÍA MÉDICA)

Se ha realizado un estudio entre oncólogos médicos (20 panelistas) de nuestro país con el objetivo de conocer las percepciones, actitudes y vivencias que tienen los especialistas en Oncología Médica respecto a aspectos relevantes del dolor de sus pacientes (8). En particular, se deseaba conocer la medida en que la práctica habitual del abordaje del dolor en Oncología Médica se acerca a la práctica ideal, deseable. La metodología incluyó el método Delphi mediante un cuestionario de 150 ítems que exploran 6 temas respecto al dolor oncológico: información, evaluación, manejo terapéutico, actitudes de los pacientes, de los propios oncólogos y de otros médicos no oncólogos. De estos ítems, 52 permiten comparar la práctica habitual con la deseable.

El análisis de las respuestas sugiere que en el manejo del dolor oncológico la práctica habitual no coincide con la deseable en a) la información que se da por escrito a los pacientes sobre diferentes aspectos relacionados con su dolor; b) en la comprobación de que el paciente ha entendido la información aportada; c) en la aplicación de una evaluación sistemática del dolor; y d) en la utilización de tratamientos no farmacológicos. Cabe concluir que en opinión de los oncólogos médicos participantes en el estudio, la mayor parte de las actividades para el manejo del dolor oncológico coinciden en la práctica clínica real con la deseable, excepto en las áreas citadas.

Este estudio suscitará interesantes reflexiones respecto a las medidas a tomar para fortalecer las áreas deficitarias en lo que se refiere a la evaluación y al manejo del dolor oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain : adults. Clinical practice guideline n° 9. Rockville, USA, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
2. Eisenberg E, Berckey CS, Carr DB et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
3. Vielvoyer-Kerkmeier CM, Martin P, Uitenal. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; vol 19, n° 3.
4. Mystakidou K, Bekon S, Tsika E, et al. Use of fentanyl as single opioid for cancer patient relief: a safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology* 2002; 62: 9-16.
5. Escudero P, Cassinello J on behalf of ALGOS. Efficacy and safety of TTS-fentanyl alter NSAIDs or weak opioids for the treatment of cancer pain. *Ann Oncol* 2002; Supl. 15: 182 (abstract).
6. Ordóñez Gallego A, González Barón M. Oxycodona: un nuevo opioide en España. *Rev Oncol* 2004; 6 (4): 203-6.
7. Valentín V, Camps C, Carulla J, et al. Tolerabilidad y efectividad de fentanilo oral transmucoso en el tratamiento a largo plazo del dolor irruptivo en pacientes oncológicos: estudio ECODIR (en prensa).
8. Lázaro de Mercado P, Carulla Torrent J, Sanz Ortiz J, Jara Sánchez C, et al. Oncologist's perceptions of cancer pain management in Spain: the real and the ideal (en prensa).

Tratamiento de las metástasis óseas con bifosfonatos

J. A. GARCÍA SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La afectación metastásica ósea es un problema muy frecuente y que causa gran morbilidad para muchos de nuestros pacientes oncológicos, fundamentalmente para los pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple (1).

Aproximadamente el 75% de los pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata diseminado desarrollan metástasis esqueléticas; ambos tumores representan más del 80% de los casos de metástasis óseas. La mayoría de estos pacientes tienen dolor, debilidad, encamamiento y presencia de eventos óseos, definidos como: fracturas patológicas, compresión medular o de nervios periféricos e hipercalcemia tumoral. La causa más importante de incapacidad en esta población son las fracturas patológicas, afectando al 20% de los enfermos. Aproximadamente el 15% de los enfermos desarrollan hipercalcemia tumoral y la compresión medular ocurre en el 5% de los pacientes.

Las opciones terapéuticas para las metástasis óseas incluyen los tratamientos antineoplásicos estándar, la radioterapia, la cirugía, los analgésicos y los bifosfonatos (2) (Tabla I). Además de las medidas estrictamente paliativas, los bifosfonatos han surgido en los últimos años como la opción terapéutica más efectiva para la prevención de las complicaciones esqueléticas derivadas las metástasis óseas (3). 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.

TABLA I

Estrategia	Función
QT/HT/ACMO	Tratamiento del primario y sus metástasis
Radioterapia	Tratamiento del primario, de las complicaciones y prevención de fracturas en pacientes con riesgo
Cirugía	Prevención y tratamiento de fracturas patológicas
Analgésicos	Manejo del dolor óseo
Bifosfonatos	Prevención eventos óseos. Coadyuvante en dolor óseo

La prevención de los eventos óseos en el cáncer de mama se comenzó a estudiar con clodronato y posteriormente con bifosfonatos intravenosos. Dos estudios englobaron más de 750 mujeres con cáncer de mama y lesiones osteolíticas que iban a comenzar quimioterapia de primera línea para la enfermedad metastásica, y que fueron asignadas a recibir pamidronato o placebo durante 2 años. La proporción de pacientes con un evento óseo fue menor en las mujeres que recibían pamidronato (4,5). También se ha descrito la eficacia de ibandronato para la prevención de los SRE en esta población (6,7).

Un importante ensayo clínico estudió la actividad del ácido zoledrónico frente a pamidronato en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas (8) (Tabla II). 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.

TABLA II

	Zoledrónico n = 377	Pamidronato n = 389	
% Pts con ≥ 1 SRE	46%	49%	p = 0,340
Tiempo 1 ^{er} SRE	376 días	366 días	p = 0,186
Análisis multivariable	20% riesgo SRE		
Análisis multivariable	30% riesgo SRE en lesiones osteolíticas		

A diferencia del cáncer de mama, la mayoría de los estudios clínicos, que compararon los bifosfonatos frente placebo en los pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de próstata, han fracasado. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos se diseñaron exclusivamente para paliar el dolor óseo. Sólo el ácido zoledrónico ha podido demostrar una reducción tanto el dolor como la incidencia de eventos esqueléticos.

cos en comparación con placebo en pacientes con cáncer de próstata metastático (9). Hasta la fecha el ácido zoledrónico es el único bifosfonato que ha sido estudiado para prevenir los eventos esqueléticos en los pacientes con metástasis óseas en tumores sólidos diferentes a mama y próstata: cáncer de pulmón, riñón y tiroides.

Además de la eficacia de los bifosfonatos, para evitar o retrasar las complicaciones de las metástasis óseas de los tumores sólidos, se está empezando a evaluar el papel de estos para prevenir la pérdida iatrogénica de masa ósea, o para evitar la aparición de metástasis óseas en los pacientes con tumores en etapas más iniciales. El cáncer y sus tratamientos tienen un efecto perjudicial en los huesos incrementando el riesgo de complicaciones esqueléticas, como por ejemplo, un mayor riesgo de fracturas que comprometen la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos. Por ello la prevención de la integridad esquelética comienza a ser un aspecto relevante en el manejo de los pacientes.

El papel preventivo de los bifosfonatos se ha estudiado en cáncer de mama y cáncer de próstata. En concreto, las terapias hormonales consistentes en la depleción estrogénica o androgénica para cáncer de mama o de próstata son las causantes de la pérdida de masa ósea derivada de los tratamientos antineoplásicos.

Las terapias hormonales reducen los niveles de estrógenos por debajo de los niveles de las mujeres posmenopáusicas, con lo que la tasa de pérdida ósea es mayor que en esta población. Por ejemplo, las mujeres que reciben inhibidores de la aromataza (letrozol o anastrozol) como terapia adyuvante de cáncer de mama, tienen una tasa de pérdida de masa ósea de, al menos, el doble que el de las mujeres menopáusicas; lo mismo acontece en los hombres con bloqueo androgénico como tratamiento del cáncer de próstata.

El clodronato por vía oral (1600 mg/día) ha demostrado reducir la pérdida de masa ósea, en cuello femoral y en columna lumbar, en comparación con placebo, en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y hormonoterapia adyuvante, así como las mujeres más

jóvenes con disfunción ovárica inducida por quimioterapia (10,11). El ensayo Zo-Fast (*Zometa/Femara Adjuvant Synergy Trials*) está investigando el beneficio del tratamiento inmediato o retardado de ácido zoledrónico semestral, en mujeres posmenopáusicas que reciben hormonoterapia adyuvante por cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Las primeras apreciaciones recomiendan el uso de bifosfonatos orales en las mujeres que desarrollen osteoporosis durante el tratamiento adyuvante con cáncer de mama. Además los paneles de expertos han recomendado que los pacientes que reciben bloqueo androgénico para cáncer de próstata y que tengan pérdida de masa ósea deben de recibir bifosfonatos.

Los bifosfonatos pueden tener un papel antitumoral al evitar los mecanismos de metastatización 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. Basándose en algunos estudios preclínicos y clínicos preliminares, se han comenzado algunos ensayos clínicos en cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de pulmón, para evaluar la actividad antitumoral de estos fármacos.

Los estudios en cáncer de mama no han sido concluyentes. Dado que los datos son contradictorios, no se recomienda el uso de clodronato para prevenir la aparición de metástasis óseas en cáncer de mama en estadios precoces, aunque queda por definir el papel de los bifosfonatos intravenosos (12-14) (Tabla III). Por ejemplo, se ha comunicado que el ácido zoledrónico prolonga el periodo libre de progresión en pacientes con carcinoma renal, o que el pamidronato mejora la progresión de metástasis óseas en cáncer de mama y por lo tanto, pudieran tener una actividad antitumoral. Hay varios ensayos en marcha para evaluar la eficacia del ácido zoledrónico conjuntamente a terapia estándar para prevenir la aparición de metástasis óseas: NSABP con 3.400 mujeres estadios I-II, AZURE (adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence) con 3.300 mujeres II-III, SWOG varios bifosfonatos en 6.000 mujeres con cáncer de mama estadios I-III.

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS CON CLODRONATO PARA PREVENCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS

	Duración en años		Metástasis			
	n	Tratamiento	Follow-up	Hueso	Visceral	Superv.
Diel 1998	302	2	3	0,003	0,003	0,001
Saarto 1997	299	3	5	NS	0,0005	NS
Powles 2002	1.069	2	5,5	0,04	NS	0,04

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76.
2. Janjan N. Bone metastases: approaches to management. *Semin Oncol* 2001; 28: 28-34.
3. Coukell AJ, Markham A. Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs Aging* 1998; 1: 149-68.
4. 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.
5. 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.
6. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399-405.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-5.
11. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
12. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
13. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *B J Cancer* 1997; 75: 602-5.
14. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-24.