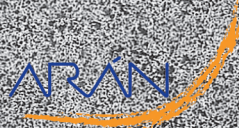
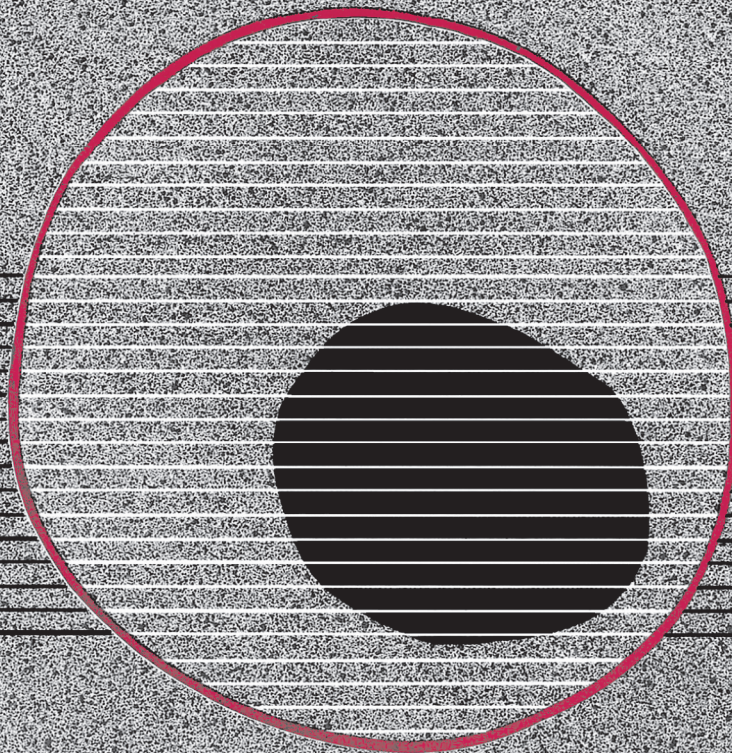


revisiones en

CANCER

**VI SIMPOSIO
DE REVISIONES EN CÁNCER**
Tratamiento médico del cáncer en el año 2004

VOL. 18, SUPL. 1, 2004



Quimioterapia de combinación con esquemas de oxaliplatino (L-OHP) e infusión continua (IC) de 5-FU

M. BENAVIDES ORGAZ, S. GIL-CALLE

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

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento sistémico del cáncer colorrectal metastásico, disponemos en la actualidad, y después de casi 20 años en los que el esquema de la Clínica Mayo ha sido el tratamiento de referencia, de resultados provenientes de estudios fase III que han establecido un nuevo estándar. Este, consiste por un lado en la administración del 5-FU en infusión continua (IC) modulado (1,2) o no (3) con ácido folínico (AF) y asociado al oxaliplatino (L-OHP) (4-8) o al irinotecan (CPT-11) (5,6,9,10).

A continuación, revisamos los datos referentes a este nuevo estándar en lo que respecta al L-OHP, asociado al 5-FU en IC.

5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA

Sabemos que el 5-FU en realidad son dos fármacos diferentes en función de que este sea administrado en bolo o en IC. Aunque diferentes a los actuales, los esquemas de 5-FU evaluados en los metanálisis (11), muestran que cuando el 5-FU es administrado en IC es superior al 5-FU en bolo; en cuanto a respuestas, permite un ligero incremento de supervivencia y el perfil de tolerancia es más favorable.

Tres modalidades de 5-FU en IC, cada una de ellas con sus particularidades, son actualmente consideradas como los esquemas estándar en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Estos son el esquema español (TTD) (3), el alemán (AIO) (2) y el francés, conocido este último como el de De Gramont (1). Las tres modalidades han sido evaluadas en estudios fase III comparándose al esquema previo de referencia, es decir, al de la Clínica Mayo. Sus diseños y resultados de eficacia se muestran en la Tabla I.

Aunque ligeramente superior en el caso de la IC, la supervivencia global (SG) no difiere de forma estadísticamente significativa frente al esquema de la Clínica Mayo, pero sí lo es en el caso de la supervivencia libre de progresión (SLP) tanto en el estudio alemán como en el francés. La tasa de respuestas es en los tres estudios superior y estadísticamente significativa para los tres esquemas de IC.

Estos resultados asociados al mejor perfil de tolerancia no hacen más que confirmar los datos del metanálisis en cuanto a la cuestión: 5-FU bolo *versus* 5-FU IC y han establecido que esta última modalidad es el método más idóneo para su administración.

TABLA I

ESQUEMAS DE 5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA CONSIDERADOS COMO ESTÁNDAR EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

Esquema (Referencia)	Diseño	Resultados de eficacia en fase III frente al esquema de la Clínica Mayo
TTD (3)	Infusión continua 48 horas semanal 5-FU: 3,5 g/m ²	Respuestas (%): 30* <i>versus</i> 19 Mediana de SLP (semanas): 25 <i>versus</i> 23,5 Mediana de SG (semanas): 48 <i>versus</i> 42,5
De Gramont (LV5FU2) (1)	D1 y 2 cada 2 semanas AF: 200 mg/m ² 5-FU bolo: 400 mg/m ² 5-FU infusión continua: 600 mg/m ²	Respuestas (%): 33* <i>versus</i> 14 Mediana de SLP (semanas): 27,6* <i>versus</i> 22 Mediana de SG (semanas): 62 <i>versus</i> 56,8
AIO (2)	Infusión continua 24 horas sem. x 6 cada 8 sem. AF: 500 mg/m ² 5-FU: 2,6 gr/m ²	Respuestas (%): 17 <i>versus</i> 12 Mediana de SLP (meses): 5,6* <i>versus</i> 4 Mediana de SG (meses): 13,7 <i>versus</i> 11,1

*p estadísticamente significativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA Y OXALIPLATINO

El desarrollo simultáneo durante los años 90 de dos nuevos fármacos como lo fueron el L-OHP y el CPT-11 y de los nuevos esquemas de 5-FU en IC comentados previamente, dieron lugar en el año 2000 a la publicación de estudios fase III que establecieron un nuevo estándar que progresivamente ha ido generalizándose.

En Europa, los esquemas desarrollados por el grupo francés liderados por de Gramont han sido considerados progresivamente la base del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y a su vez, el tratamiento control de nuevos estudios aleatorizados. Los tres esquemas desarrollados por este grupo se muestran en la figura 1 y han sido evaluados en estudios fase III aleatorizados así como el estudio alemán con los resultados que se muestran en la tabla II.

El FOLFOX4 (4) fue comparado al mismo esquema sin L-OHP y fue el primer estudio aleatorizado (sin contar los de cronoterapia) que mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del L-OHP en cuanto a la tasa de respuestas, como en la supervivencia libre de progresión en el tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal avanzado. No se observaron diferencias significativas en supervivencia global y el brazo control no fue el que estaba considerado entonces como el de referencia, es decir, el de la Clínica Mayo. A este respecto es importante saber que un estudio previo del mismo grupo (1), había mostrado que el brazo control, es decir, el LV5FU2 era superior y estadísticamente significativo en términos de respuestas y de supervivencia libre de progresión al esquema de la Clínica Mayo. Por todo ello, los resultados de eficacia obtenidos con el FOLFOX4 así como el perfil de tolerancia del mismo, dieron lugar a que, al menos en Europa, este esquema fuera en cierto modo considerado como un nuevo estándar.

FOLFOX4 (cada 2 semanas)			
Día 1.....		Día 2.....	
Leucovorin 200 mg/m ²	5-FU bolo 400 mg/m ²	Leucovorin 200 mg/m ²	5-FU bolo 400 mg/m ²
Oxiplatino 85 mg/m ²	5-FU IC 22 h 600 mg/m ²		5-FU IC 22 h 600 mg/m ²
0 h	2 h	0 h	2 h
FOLFOX6 (cada 2 semanas)			
Día 1.....			
Leucovorin 400 mg/m ²	5-FU bolo 400 mg/m ²		
Oxiplatino 100 mg/m ²	5-FU IC 46 h 2.400-3.000 mg/m ²		
0 h	2 h		
FOLFOX7			
Seis ciclos (uno c/ 2 sem.) seguidos de LV5FU2 x 12 meses y reintroducción de FOLFOX7 x 3 meses			
Día 1.....			
Leucovorin 400 mg/m ²	5-FU IC 46 h		
Oxiplatino 130 mg/m ²	2.400 mg/m ²		
0 h	2 h		

Fig. 1. Esquemas de quimioterapia con 5-FU en infusión continua y oxaliplatino desarrollados por el grupo francés.

TABLA II

RESULTADOS DE ESTUDIOS FASE III CON ESQUEMAS QUE COMBINAN 5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA Y OXALIPLATINO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO (EL DISEÑO DE LOS ESQUEMAS FOLFOX SE MUESTRA EN LA FIGURA 1)

Autor (Ref.) Año Nº pacientes	Diseño	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (mediana en meses)	Supervivencia global (mediana en meses)
De Gramont (4) 2000 n: 420	FOLFOX4 LV5FU2	51* 22	9,2* 6,2	16,2 14,7
Goldberg (5) 2004 n: 795	IFL FOLFOX4 IROX	31 45* 35	6,9 8,7* 6,5	15,0 19,5* 17,4
Tournigand (6) 2004 n: 220	FOLFOX6 FOLFIRI	54 56	8,0 8,5	20,6 21,5
André (8) 2003 (abstract) n: 623	FOLFOX4 FOLFOX7	59,8 63,1	8,9 9,2	— —
Grothey (7) 2002 (abstract) n: 252	Clínica Mayo FUFOX	22,6 48,3*	5,3 7,8*	16,1 20,4

*p estadísticamente significativo; LV5FU2 (c/ 2 semanas): 5-FU bolo:400 mg/m² D1 y 2, 5-FU IC 22 h: 600 mg/m² D1 y 2, LV:200 mg/m² D1 y 2; IFL (días 1,8,15,22 c/ 6 semanas): CPT-11: 125 mg/m², 5-FU bolo: 500 mg/m², leucovorin: 20 mg/m²; IROX (día 1 c/ 21 días): L-OHP: 85 mg/m², CPT-11: 200 mg/m²; FOLFIRI (c/ 2 semanas): LV:400 mg/m² D1, CPT-11:180 mg/m² D1, 5-FU: 400 mg/m² bolo D1, 5-FU IC 46 horas: 2400 mg/m² (hasta 3000 mg/m² si ausencia de toxicidad > grado1 en los dos primeros ciclos); FUFOX (días 1-8-15-22 c/ 5 semanas): L-OHP:50 mg/m², 5-FU IC 24h:2000 mg/m², AF:500 mg/m².

dar, lo que el tiempo ha venido a confirmar con resultados como los del estudio de Goldberg y cols. recientemente publicados en forma de artículo (5).

En efecto y a pesar de aspectos metodológicos controvertidos como lo fueron la anulación por toxicidad de tres brazos del estudio todos ellos con el 5-FU en bolo, el fase III llevado a cabo por Goldberg y cols. (5) ha confirmado la superioridad en todos los parámetros de eficacia (Tabla II) del FOLFOX4 frente al esquema que estaba considerado en EE.UU. como el tratamiento de referencia y que consistía en una combinación de CPT-11 y 5-FU/AF administrados estos en bolo y conocido por las siglas de IFL o esquema de Saltz (10).

Más recientemente, el FOLFOX4 ha sido comparado en otro estudio fase III al denominado FOLFOX7 (8) (Fig. 1 y Tabla II). La filosofía principal de este otro esquema con una dosis de L-OHP de 130 mg/m² (85 en el FOLFOX4) y en el que el

5-FU en bolo se ha eliminado, consiste en la administración del L-OHP durante 6 ciclos (3 meses) y luego suspenderlo para disminuir el riesgo de toxicidad neurológica y a su vez permitir la recuperación de la misma. Posteriormente, se continúa con el 5-FU y AF para mantener la respuesta ya que en la ausencia de progresión se supone que los pacientes no son resistentes a ellos, reintroduciendo luego el L-OHP cuando la enfermedad progresa o de forma sistemática a la recuperación de la neurotoxicidad. Los resultados de eficacia con este enfoque, publicados recientemente en forma de abstract (Tabla II), son similares a la administración prolongada del FOLFOX4 indicando que tres meses de FOLFOX7 son equivalentes a 6 meses de FOLFOX4 siendo la toxicidad hematológica; neutropenia grados 3-4 (no 5-FU bolo) y la neurotoxicidad grado 3 (suspensión del L-OHP tras 6 ciclos) inferiores y estadísticamente significativas a favor del FOLFOX7 salvo en el caso de la trombopenia.

Finalmente, el estudio de Tournigand y cols. recientemente publicado en forma de artículo (6) utiliza otro esquema denominado el FOLFOX 6 (Figura 1) más conveniente para los pacientes que el FOLFOX4. En comparación con los otros estudios comentados previamente, es el que menos pacientes incluye aunque es probablemente el más debatido en múltiples foros en los 2 últimos años ya que compara directamente por un lado el L-OHP y el CPT-11 y por otro la secuencia de utilización de los mismos. Lo más importante que me parece resaltar es que: a) en primera línea los resultados de eficacia son similares; b) ambos fármacos deben ser utilizados hoy en día de forma secuencial dada la mediana de supervivencia alcanzada cuando ello es así (en torno a los 21 meses); a) la elección entre uno y otro debe ser individualizada teniendo en cuenta preferentemente el perfil de toxicidad de cada uno de ellos que difiere de forma característica y finalmente; c) este estudio y los otros comentados, dejan claro que el

5-FU debe ser administrado en IC cuando se asocia tanto al L-OHP como el CPT-11 dado que el perfil de toxicidad es claramente favorable a esta modalidad.

NUEVAS COMBINACIONES CON OXALIPLATINO EN EL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

En este sentido destacaremos tres líneas principales que comentamos brevemente dado que serán revisadas en otros apartados a lo largo del simposio.

Una de ellas es la que se lleva a cabo con la capecitabina que como fluopirimidina oral intenta desplazar a la IC del 5-FU. Para ello, tanto a nivel nacional como internacional se están llevando a cabo estudios como el del TTD que está comparando su esquema asociado al L-OHP frente a la capecitabina asociada al L-OHP y lo mismo se está llevando a cabo con el esquema FOLFOX4.

Otra línea de desarrollo se refiere al estudio de tripletes (fases I-II) que combinan el

L-OHP, CPT-11 y 5-FU en IC y AF con datos de eficacia en rangos equivalentes o superiores a los actuales.

Finalmente en desarrollo creciente se encuentran otras líneas de investigación con nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas específicas como el C225 contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el bevacizumab que es un antiangiogénico dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) necesario para la angiogénesis tumoral. En ambos casos los principales datos disponibles son en asociación con el CPT-11 dentro del esquema IFL pero dado que este esquema es inferior en todos los parámetros de eficacia y además más tóxico en comparación con el FOLFOX4, parece más que evidente la necesidad de nuevos estudios asociados en este caso al FOLFOX4.

CONCLUSIONES

1.- Desde su publicación en el año 2000 en un estudio fase III (4), el esquema FOLFOX4 se ha establecido de forma progresiva como una de las dos alternativas de tratamiento estándar en el cáncer colorrectal metastásico. Los resultados posteriores de nuevos estudios fase III así lo han confirmado. Este esquema presenta un excelente perfil de tolerancia y nuevas variaciones del mismo (FOLFOX7) pueden mejorar el problema de la neurotoxicidad o su conveniencia de administración (FOLFOX6).

2.- Está claro hoy en día que la administración del 5-FU asociado al L-OHP debe ser en IC, dado que cuando se administra en bolo da lugar a un incremento de la toxicidad severa (5, 12-13) y esto es todavía más manifiesto cuando se asocia al CPT-11 (5,14).

3.- La sustitución del 5-FU en IC por las fluopirimidinas orales, no puede ser considerada como un tratamiento estándar hasta que los estudios fase III en curso así lo sugieran.

4.- En cuanto a la secuencia de utilización y en base a los datos disponibles provenientes de un estudio fase III con un pequeño número de pacientes (6), la elección de L-OHP o CPT-11 asociados al 5-FU en IC debe basarse principalmente en el perfil de toxicidad de cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Gramont ,et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusión for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
2. Köhne CH, 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.
3. Aranda E, 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. *Annals of Oncology* 1998; 9: 727-31.
4. De Gramont A, et al. Leucovorin and Fluorouracil with or without Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
5. Goldberg RM, et al. A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
6. Tournigand CH, et al. Folfiri followed by Folfox6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GER-COR study. *J Clin Oncol* publicado previamente el 2 de Diciembre de 2003, <http://asco.org> (previsto para febrero de 2004).
7. Grothey A, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU) / folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion / FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). ASCO 2002 (Abstr.#512).
8. Andre T, et al. FOLFOX7 compared to FOLFOX4: preliminary results of the randomized ÓPTIMOx study. ASCO 2003; 22: 253.
9. Douillard, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
10. Saltz, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
11. Meta-analysis Goup in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *JCO* 1998; 16: 301-8.
12. Ravioli A, et al. Bolus fluorouracil and leucovorin with oxaliplatin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2545-50.
13. Hochster H, et al. Oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and low-dose leucovorin as first-line therapy for patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2703-07.
14. Rothenberg ML, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil / leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801-7.

La quimioterapia oral como alternativa a la infusión continua de 5-FU: los esquemas de combinación con Xeloda®

J. SASTRE VARELA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos Madrid

Durante la década de los 90 hemos asistido a un progresivo incremento de la actividad de la quimioterapia en el cáncer colorrectal avanzado, habiendo pasado de tasas de respuesta del 15-25% empleando 5-FU bolus, a los porcentajes actuales del 40-60% con el empleo de la poliquimioterapia. Además, este incremento de la actividad se ha traducido en un incremento en la mediana de supervivencia que en el momento actual alcanza los 15-17 meses. Este avance ha pivotado en los países europeos en el desarrollo de esquemas de quimioterapia empleando nuevos fármacos como irinotecán y oxaliplatino asociados a la administración de altas dosis de 5-FU en infusión continua de 24-48 horas, con o sin la adición de leucovorín. El principal inconveniente en este desarrollo está en las necesidades tecnológicas para la administración de la infusión continua de 5-FU, que requieren de personal experto en hospitales de día y colocación de catéteres centrales permanentes, lo cual supone incomodidad para el paciente e incremento en el coste económico.

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 timidín fosforilasa, presente en tejido tumoral en concentraciones muy superiores a las células no tumorales, por lo que existe un cierto efecto selectivo no presente en otras fluoropirimidinas orales. Resultados de dos estudios fase III comparando el régimen 5-FU+LV i.v. (Clínica Mayo) frente a capecitabina oral han mostrado resultados similares, coincidiendo en una significativa mayor tasa de respuestas, sin diferencias en tiempo a la progresión (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 sólo los estudios fase III, alguno de ellos actualmente en desarrollo, podrán establecer si verdaderamente la capecitabina puede reemplazar en un futuro próximo a la infusión continua de 5-FU.

COMBINACIONES DE XELODA® CON OXALIPLATINO

Dos estudios fase I de combinación de Xeloda® más oxaliplatino se han llevado a cabo en Europa. En el primero de ellos se realizó una doble escalada de ambos fármacos, alcanzando una dosis recomendada de Xeloda® 1.250 mg/m²/12 h en esquema intermitente de 14 días de tratamiento y 7 de descanso, más oxaliplatino 120 mg/m² cada 3 semanas (6). Diarrea y estomatitis fueron las toxicidades limitantes de dosis. En el segundo estudio, se estableció una dosis constante de oxaliplatino de 130 mg/m² cada 3 semanas, y se escaló la dosis de Xeloda® hasta alcanzar una dosis recomendada de 1.000 mg/m²/12 h en esquema intermitente (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) (Tabla I). La actividad antitumoral es superponible a la observada en estudios fase II de oxaliplatino más 5-FU en infusión continua (40-55%), con buena tolerancia. La diarrea es la principal toxicidad, apareciendo en grado 3/4 en el 16% de los pacientes cuando se utilizan dosis de Xeloda® de 1.000 mg/m²/12 h (9). Scheithauer y cols. (12) han comparado en un estudio fase II randomizado el esquema de Xeloda® 1.000 mg/m²/12 h + oxaliplatino 130 mg/m², frente a un esquema de intensificación de dosis de Xeloda® (Xeloda® 1.750 mg/m²/12 h x 7días) + oxaliplatino

TABLA I
XELODA® + OXALIPLATINO EN CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<i>Autor</i>	<i>Indicación</i>	<i>Esquema*</i>	<i>Nº pac.</i>	<i>RO %</i>	<i>Toxicidad G3/4</i>
Borner (8)	1ª y 2ª línea	OXA 130 mg/m ² XEL 1.250 mg/m ² /12 h	69	49 (1ª) 15 (2ª)	Diarrea 35-50% Neuropatía 16%
Van Cutsem (9)	1ª línea	OXA 130 mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	96	55	Diarrea 16% Neuropatía 16%
Makatsoris (10)	1ª línea	OXA 130 mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	51	31	Diarrea 4% Neutropenia 6%
Sumpster (11)	1ª y 2ª línea	OXA 130 mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	47	33 (1ª) 36 (2ª)	No recogida

* OXA: administración de oxaliplatino cada 3 semanas; XEL: Xeloda® en esquema intermitente de 14 días y 7 de descanso.

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, actualmente está en marcha un estudio fase II randomizado del grupo TTD comparando ambas pautas, así como un estudio fase III internacional de reciente comienzo.

COMBINACIONES DE XELODA® CON IRINOTECÁN

Varios estudios fase I han establecido pautas de combinación de Xeloda® con irinotecán tanto en esquema de administración de irinotecán semanal como trimestral. Kerr y cols. (13) y Delord y cols. (14) obtuvieron unas

dosis recomendadas de ambos fármacos de Xeloda® 1.000 mg/m²/12 h x 14d + irinotecán 250 mg/m², ambos cada 3 semanas. Goel y cols. (15), 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 (16-19) (Tabla II). 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. se pone de manifiesto el mejor perfil tóxico de la administración de irinotecán en un esquema trisemanal (16). Además supone mayor comodidad para el paciente.

Por último, un estudio multiinstitucional alemán ha evaluado, mediante un fase II randomizado, la actividad y perfil tóxico comparativos de las combinaciones de Xeloda® con oxaliplatino (CapOx) o irinotecán (CapIri). Xeloda® a dosis de 1.000 mg/m²/12 h x 14 días asociado

TABLA II
XELODA® + IRINOTECÁN EN 1ª LÍNEA DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>Nº pac.</i>	<i>RO %</i>	<i>Toxicidad G3/4</i>
Borner (16)	CPT-11 70 mg/m ² /sem XEL 1.000 mg/m ² /12 h		42	Diarrea 32% Neutropenia 5%
	CPT-11 240-300mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	75	41	Diarrea 19% Neutropenia 19%
Patt (17)	CPT-11 250 mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	50	50	Diarrea 20% Neutropenia 18%
Muñoz (18)	CPT-11 225 mg/m ² XEL 1.000 mg/m ² /12 h	56	45	No disponible por paciente
Kim (19)	CPT-11 100 mg/m ² d 1,8 XEL 1.000 mg/m ² /12 h	43	46	Diarrea 23% Neutropenia 21%

respectivamente a oxaliplatino 70 mg/m² días 1 y 8 o irinotecán 100 mg/m² días 1 y 8. Tras los primeros 40 pacientes, la dosis de irinotecán tuvo que ser reducida a 80 mg/m² debido a la aparición de muertes tóxicas por diarrea y neutropenia. Tras la corrección de dosis, la actividad antitumoral y las toxicidades fueron equivalentes (20).

COMBINACIONES DE XELODA® CON MITOMICINA C

La mitomicina C (MMC) es un fármaco clásico en el tratamiento del cáncer colorrectal antes de los años 80. Los estudios publicados en dicha época muestran una actividad variable del 13-33%, si bien la metodología empleada en la evaluación de la actividad antitumoral

carece de la precisión exigida hoy día. La asociación de mitomicina C y Xeloda® ha sido explorada recientemente tanto en pacientes refractarios a otras combinaciones, como en primera línea de tratamiento. Harba y cols. (21), en pacientes refractarios a 5-FU, oxaliplatino y CPT-11, han obtenido una actividad moderada (10% RO y 30% EE) con una leve toxicidad. Un grupo inglés-australiano, con dosis de Xeloda® de 1.250 mg/m²/12 h x 14 días cada 3 semanas + MMC 7 mg/m² cada 6 semanas han obtenido un 22% de respuestas en pacientes refractarios a 5-FU e irinotecán y un 45% de respuestas en pacientes sin previo tratamiento quimioterápico (22,23). De la toxicidad destacó un elevado porcentaje de síndrome mano-pie grado 3-4, en relación con la dosis de Xeloda®. No obstante los datos de estos estudios son preliminares y precisan de mayor evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

- Twelves C, Harper P, Van Cutsem E, et al. A phase III trial (SO 14796) of Xeloda™ (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263a (abstr 1010).
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
- Köhne CH, Wils J, Lorenz M, et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-8.
- Aranda E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-31.
- By the Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
- Zeuli M, Di Constanzo F, Sdrobolini A, et al. Capecitabine and oxaliplatin in advanced colorectal cancer: a dose-finding study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1737-41.
- Díaz-Rubio E, Evans TRJ, Tabernero J, et al. Capecitabine (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 (MCRC). *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. *Proc Am Soc 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.
- 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).
- Goel S, Jhawar 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.
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- Grothey A, Jordan K, Kellner O, et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255 (abstract 1022).
- Harba A, Jordan K, Kegel T, et al. Capecitabine/mitomycin C as salvage therapy in oxaliplatin and CPT-11 refractory advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 332 (abstract 1335).
- Rao S, Watkins D, Hill M, et al. Capecitabine and mitomycin C (MMC) shows promising activity as a 3rd line agent in patients with metastatic colorectal carcinoma (MCRC) resistant to 5FU and irinotecan. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 320 (abstract 1286).
- Watkins D, Rao S, Cunningham D, et al. Capecitabine and mitomycin-C: an active low toxicity first line therapy in metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 276 (abstract 1109).

La quimioterapia oral. Los esquemas con inhibidores de la DPD: UFT y ftorafur

J. FELIÚ BATLLE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

A pesar de que el 5-fluorouracilo (5-FU) se desarrolló hace aproximadamente 50 años, sigue constituyendo una parte fundamental del tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) avanzado. Actualmente, se acepta que tanto su administración en infusión continua como su modulación bioquímica con leucovorín (LV) consiguen incrementar la tasa de respuestas y el tiempo libre de progresión en comparación con lo que se obtiene con los esquemas que emplean el 5-FU en bolus, y con un perfil de toxicidad más favorable. No obstante, estos esquemas tienen el inconveniente de que obligan al enfermo a acudir reiteradamente al hospital para recibir el tratamiento. Además, a menudo requieren la implantación de un acceso venoso permanente y el empleo de bombas de infusión. Esto, además del riesgo que entraña para sufrir una complicación relacionada con el catéter, puede suponer una limitación para las actividades de la vida diaria de los enfermos, lo que puede repercutir negativamente en su calidad de vida. De hecho, cuando se consulta a los enfermos sobre sus preferencias, estos se decantan por la vía oral siempre que se garantice una eficacia similar a la intravenosa.

Las fluoropirimidinas orales se han desarrollado para resolver algunos de estos inconvenientes. En nuestro país, actualmente están disponibles comercialmente tres fluoropirimidinas orales: ftorafur, ftorafur-uracilo (UFT) y capecitabina. A lo largo de esta exposición nos centraremos en las dos primeras.

FTORAFUR

El tegafur (ftorafur, 1-[2-tetrahidrofuril]-5-fluorouracil) es un profármaco del 5-FU que se absorbe sin metabolizar por el intestino. Posteriormente se convierte en 5-FU tras experimentar un proceso de hidroxilación que tiene lugar preferentemente en el hígado por medio del citocromo P450. Una vez que el tegafur es metabolizado a 5-FU, su metabolismo, excreción y mecanismo de acción es similar al del 5-FU.

En el cáncer colorrectal (CCR) avanzado, el tegafur obtiene en monoterapia tasas de respuestas que oscilan entre el 4 y el 16%. Sin embargo, cuando se modula con LV, en dos ensayos en fase II se alcanzaron tasas de respuestas del 30 y del 42%, con una mediana de tiempo

libre a la progresión de 7,4 y 8 meses respectivamente. En ambos estudios la toxicidad grado 3-4 fue escasa, siendo la más frecuente la gastrointestinal: diarrea (5-7%) y mucositis (5-8%).

UFT

En un intento de mejorar el índice terapéutico del tegafur, se añadió uracilo en una relación molar 4:1 dando lugar al UFT. El uracilo carece de efectos citotóxicos, pero es un potente inhibidor de la dihidropirimidín-deshidrogenasa (DPD), que es la enzima encargada de catabolizar el 5-FU. De esta forma, se reduce la degradación del 5-FU y existe una mayor cantidad de 5-FU disponible. Así pues, la coadministración de tegafur (que se metaboliza lentamente a 5-FU) y de uracilo (que reduce la degradación del 5-FU) deberían producir unos niveles mantenidos de 5-FU. En un estudio que comparó la farmacocinética de la administración de UFT 370 mg/m²/d y la de una infusión continua de 250 mg/m² de 5-FU, se observó que el área bajo la curva que producían ambos fármacos era similar. Por otra parte, se ha señalado que la inhibición de la DPD es mayor en las células tumorales que en los tejidos normales, de manera que la combinación de uracilo-tegafur consigue más concentración de 5-FU en el tumor durante un mayor tiempo, lo que condiciona un incremento de la actividad antineoplásica. Además, recientemente se ha observado in vitro, en líneas de carcinoma renal murino, que el UFT es un potente inhibidor de la angiogénesis. No obstante, se desconoce la trascendencia clínica que pueda tener este hallazgo.

En diversos ensayos en fase II, el UFT en monoterapia obtuvo tasas de respuestas entre el 12 y el 25%. Posteriormente, se intentaron mejorar estos resultados mediante su modulación con LV. Los estudios en fase I realizados demostraron que la dosis máxima de UFT cuando se administra con LV durante 14-28 días, oscila entre 350 y 400 mg/m². Los ensayos en fase II mostraron tasas de respuesta que oscilan entre el 25 y el 42%, con medianas de supervivencia en torno a los 13-14 meses. Las toxicidades más habituales fueron diarrea y náuseas/vómitos. A la vista de estos prometedores resultados, se realizaron dos ensayos clínicos en fase III

que compararon la administración oral de UFT (300 mg/m²/d durante 28 días) modulado con LV (75-90 mg/d) con la administración intravenosa de 5-FU (425 mg/m²/d) modulado con LV (20 mg/m²/d) durante 5 días, cada 4-5 semanas (Tabla I). No se detectaron diferencias ni en la tasa de respuestas ni en la supervivencia. Sin embargo, en uno de los estudios se observó que la mediana del tiempo hasta la progresión fue algo inferior con el esquema UFT-LV que con

5-FU-LV (3,5 vs 3,8 meses; p=0,01). Si bien este resultado frenó el desarrollo del UFT en EE.UU., se ha señalado que estas mínimas diferencias (9 días) podrían estar relacionadas con el hecho de que la valoración de

la respuesta no se hizo al mismo tiempo en los dos brazos del estudio: cada 8 semanas en el de 5-FU-LV y cada 10 en el de UFT-LV. Por otra parte, el perfil de toxicidad fue favorable a la asociación UFT-LV, con menos neutropenia, diarrea, náuseas/vómitos y mucositis, aunque se detectó hiperbilirrubinemia con mayor frecuencia.

Fuera de EE.UU. se ha proseguido su estudio y se han realizado diversos ensayos en fase II combinando el UFT-LV bien con oxaliplatino o con CPT-11 (Tabla II). En dos ensayos en fase II con UFT-LV-oxaliplatino, se alcanzaron tasas de respuestas del 35 y 32% respectivamente, un tiempo hasta la progresión de 7 meses y una

TABLA I

ENSAYOS EN FASE III CON UFT-LV VS 5-FU-LV

<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>Nº enf.</i>	<i>Respuestas</i>	<i>TP*</i>	<i>Supervivencia</i>
Douillard	UFT-LV	816	11,7	3,5	12,4
	5-FU-LV		14,5	3,8**	13,4
Carmichael	UFT-LV	190	10,5	3,4	12,2
	5-FU-LV	190	9	3,3	10,3

*Tiempo hasta la progresión. **p<0,01.

TABLA II

COMBINACIONES DE UFT-LV CON CPT-11 U OXALIPLATINO

<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>Nº enf.</i>	<i>Respuestas</i>	<i>TP*</i>	<i>Supervivencia</i>
Mackay (2003)	UFT 250 mg/m ² /d LV 90 mg/d CPT-11 250 mg/m ²	20	19%	6	16,5
Alonso (2001)	UFT 250 mg/m ² /d CPT-11 110 mg/m ² /s	30	10%**		11
	UFT 300 mg/m ² /d CPT-11 100 mg/m ² /s				
Castellano (2001)	UFT 300 mg/m ² /d LV 45 mg/d CPT-11 300 mg/m ²	23	30%**		
Cruz (2001)	UFT 200 mg/m ² /d LV 45 mg/d CPT-11 125 mg/m ² /s	17	18%		
Sazaki (2001)	UFT 300 mg/m ² /d LV 20 mg/m ² /s i.v. CPT-11 250 mg/m ² /s	29	21%		16
Oncopaz***	UFT 300 mg/m ² /d LV 250 mg/m ² LV 15 mg/d OXAL 85 mg/m ² /2s	79	35%	7,3	16,8
Bennouna (2003)	UFT 300 mg/m ² LV 90 mg/d CPT-11 250 mg/m ² /d	64	32%		

*Tiempo hasta la progresión. **En segunda línea. ***Datos no publicados.

mediana de supervivencia de 16,8 meses. Igualmente, con la combinación UFT-LV-CPT-11 se han realizado diversos ensayos fase I-II con tasas de respuesta del 19-30%, tiempo hasta la progresión en torno a los 6 meses y mediana de supervivencia de 16,5 meses.

El UFT modulado con LV se ha investigado también como posible tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En el NSABP C-06 se comparó la administración de UFT-LV vs 5-FU-LV. En un análisis intermedio se comunicó que la tolerancia y toxicidad de ambos regímenes era similar. Sin embargo, faltan los resultados

definitivos de eficacia. Finalmente, también se ha empleado el UFT-LV como tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. Los resultados de los estudios en fase I-II realizados muestran que la tasa de remisiones completas histológicas y de supervivencia libre de enfermedad, es similar a la que se alcanza con esquemas de 5-FU-LV.

En conclusión, puede afirmarse que tanto el ftorafur como el UFT son fármacos activos y bien tolerados en el tratamiento del CCR. Sin embargo, son necesarios más estudios para definir su lugar en el tratamiento del CCR.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Sulkes A, Benner SE, Canetta RM. Uracil-Ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3461-75.
2. Feliu J, González Barón M, Rodríguez JM. Las fluoropirimidinas orales en el tratamiento del cáncer colorrectal. En: González-Barón M, ed. *Fluoropirimidinas orales en el tratamiento del cáncer*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1999. p. 17-31.
3. Stabuc B. Uracil/tegafur plus oral leucovorin does not affect survival rates but may be better tolerated than standard fluorouracil and leucovorin for previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 59-63.
4. Cunningham D, Coleman R. New options for outpatient chemotherapy- the role of oral fluoropyrimidines. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 211-20.
5. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): a review. *The Oncologist* 2002; 7: 288-323.
6. Feliu J, Calvillo J, Escribano A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 730-6.

Inhibidores de la timidilato sintetasa (Tomudex® y Alimta®). ¿Cuál es su oportunidad?

P. GARCÍA ALFONSO

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

Raltitrexed (Tomudex®): es una alternativa terapéutica al 5-FU en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado. Si bien tanto el 5-FU como el raltitrexed son inhibidores de la timidilato sintetasa, el raltitrexed tienen un mecanismo de acción específico y un perfil de toxicidad distinto al 5-FU.

El raltitrexed en monoterapia ha demostrado en 3 de 4 estudios randomizados una mediana de supervivencia comparable a la del 5-FU/LV tanto en bolo como en infusión (10 a 12,7 meses) (1-4). Las tasas de respuesta con el raltitrexed fueron equivalentes en los 4 estudios. Sin embargo, en 2 de 4 estudios el tiempo hasta la progresión fue significativamente más corto en el grupo que recibió raltitrexed respecto al grupo tratado con 5-FU/LV (2,3).

La tolerabilidad del raltitrexed ha sido bien definida en más de 1.300 pacientes con CCR avanzado. Presenta una menor incidencia de leucopenia y mucositis severas en comparación con el 5-FU/LV. El raltitrexed se asocia con una incidencia significativamente superior de incremento de transaminasas, habitualmente asintomático y astenia. Es básico, para evitar la toxicidad severa, evaluar la función renal antes de cada tratamiento, ajustar las dosis en presencia de deterioro renal y la monitorización estricta con tratamiento rápido de la toxicidad (5). Un reciente estudio ha evaluado la tolerabilidad del raltitrexed, optimizándola con educación del paciente y soporte intensivo, consiguiendo reducir la toxicidad y sin producirse muertes tóxicas (6).

El raltitrexed posee un mecanismo de acción y un perfil de toxicidad distinto a la de los nuevos fármacos como el oxaliplatino y el CPT y las combinaciones con estas drogas han encontrado una eficacia y tolerabilidad similar a la de los estudios de combinación con 5-FU (7).

La combinación con 5-FU, tanto en bolo, infusión continua, o como fluoropirimidinas orales, se ha realizado adecuadamente tanto en primera como en segunda línea, con una tasa de respuestas del 14 al 50% con una toxicidad aceptable. Posteriormente se han realizado triples combinaciones con los nuevos fármacos con resultados prometedores.

La asociación con oxaliplatino posee un efecto aditivo. En primera línea obtiene una tasa de respuestas del 50% y una mediana de supervivencia sobre los 15

meses, comparables a las obtenidas con los esquemas FOLFOX. También es activa en segunda línea con tasas de respuesta del 16%.

La combinación con irinotecán in vitro produce sinergismo con la exposición previa del SN38 seguido de raltitrexed, mientras que la secuencia inversa es antagónica. La combinación cada 2 ó 3 semanas en primera línea ha obtenido tasas de respuesta del 30 al 53% con mayor toxicidad gastrointestinal.

La triple combinación de raltitrexed con oxaliplatino y con irinotecán ha obtenido altas tasas de respuestas aunque deben ser confirmadas en otros estudios. Otra combinación estudiada es con MMC, sobre todo en pacientes politratados, con la que se obtiene un control tumoral y tolerancia adecuada (8).

El Tomudex® es una alternativa terapéutica al 5-FU con una administración más cómoda recomendable para pacientes cardiopatas, ancianos y para los que tienen contraindicación o rehúsan la colocación de un catéter. Puede representar una opción terapéutica para pacientes con contraindicación al 5-FU por déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Las combinaciones con Tomudex® poseen una actividad y toxicidad adecuada pendientes de confirmarse en estudios fase III.

ALIMTA®

El pemetrexed es un nuevo agente antifolato que inhibe múltiples enzimas incluyendo la timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, con actividad en el cáncer colorrectal. Este agente tiene ventajas

preclínicas sobre las fluoropirimidinas y específicamente entre los antifolatos. Los estudios fase II con Alimta® en monoterapia en primera línea, han utilizado el esquema de 600 mg/m² (EE.UU.) y 500 mg/m² (Canadá), cada 3 semanas (9,10). En primera línea obtienen una tasa de respuesta del 15 al 17,2%, TTP de 4,4 a 3,3 y mediana de supervivencia de 16,2 a 15,1 meses; actividad comparable a la de otros agentes en monoterapia. La toxicidad severa más importante es la neutropenia (56%), trombopenia (18%), anemia (18%) y náusea (13%). Todos los estudios con Alimta® incluyen ácido fólico y vitamina B12 para reducir la toxicidad.

TABLA I

COMBINACIONES CON RALTITREXED

Estudio	Esquema mg/m ²	1 ^a o 2 ^a línea	Fase	RO%	NC%	SV meses
FU bolo (1)	RAL 5,5 días 1; FU bolo 1.200 día 1 y 2 cada 3 s	1/2	I/II	14	48	13
FU IC (2)	RAL 2,6, FU 2.600 24 h sx 5 s cada 6 s	1	I/II	46	50	–
Carmofur (3)	RAL 3, C 300 d 2-14 cada 3 s	1/2	II	42/12	–	15/11,4
UFT (4)	RAL 3, UFT 300 d 1-22 cada 6 s	1	I/II	39	–	–
UFT, OXAL (5)	RAL 3, UFT 200 d 1-14, OXAL 130 cada 21 d.	1	II	56	23	–
OXAL (6)	RAL 3, OXAL 130 cada 21 d.	1	II	54	32	14,6
OXAL (7)	RAL 3, OXAL 130 cada 21 d.	1	I/II	46	50	–
OXAL (8)	RAL 3, OXAL 100 cada 21 d.	1	II	50	25	–
IRI (9)	IRI 350 d 1, RAL 3 d 2 cada 21 d.	1	II	30	48	14
IRI (10)	IRI 352 d 1, RAL 2,6 d 2 cada 21 d.	1	II	46	30	–
MMC (11)	MMC-C, RAL 3 cada 3 s	3	II	0	33%	5

(1) Schwartz G. ASCO 2000 (252); (2) Mayer ASCO 2000 (299); (3) Osterlund P ASCO 2000 (282); (4) Vazquez S. Ann Oncol 2000 (299); (5) García Alfonso P ASCO 2002 (676); (6) Seitz JF Annals of Oncology 2002; 3(7): 1072-9; (7) Scheithauer W. Cancer 2001; 91: 1264-71; (8) Cascino S. Annals of Oncology 2002; 13(5): 716-20; (9) Chiari S. ASCO 2003 (1264); (10) Carnaghi C. Ann Oncol 2002; 13(9): 1424-9; (11) Rosati G. Anticancer Research 2003; 23: 2981-5.

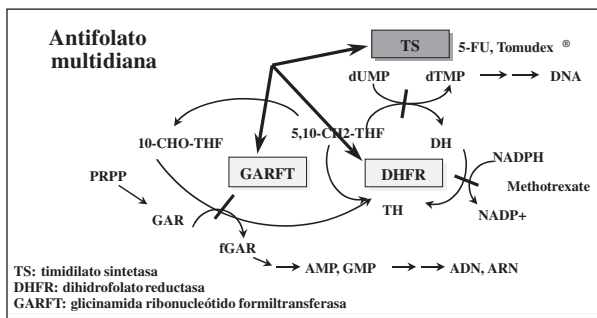


Fig. 1. ALIMTA®. Inhibidor de múltiples enzimas del metabolismo del folato intracelular.

Alimta® ha sido combinada con irinotecán y oxaliplatino administrándose dosis completas de monoterapia. Con irinotecán presenta sinergismo *in vitro*. En un estu-

dio fase I la dosis recomendada (DR) es Alimta® 400 mg/m² e irinotecán 250 mg/m² cada 21 días y con suplemento de vitaminas B12 y ácido fólico, 500 y 350 respectivamente. En un estudio fase I/II en segunda línea las dosis de 500/300 fueron bien toleradas (11).

La combinación de Alimta® con oxaliplatino ha sido evaluada en un estudio fase I encontrando como DR: Alimta® 500 mg/m² y oxaliplatino 130 mg/m² cada 21 días. La TLD fue diarrea y neutropenia febril. En un estudio fase II en primera línea la tasa de respuestas fue del 23% con buena tolerancia. Un 23% de pacientes desarrollaron neutropenia grado 3/4 (12).

En conclusión Alimta® es una nueva opción terapéutica al 5-FU, con un perfil de toxicidad y actividad adecuados, que aporta un esquema de administración más cómodo para el paciente. La toxicidad puede ser aminorada añadiendo ácido fólico y vitamina B12. Se van a realizar estudios fase II y III en combinación con oxaliplatino e irinotecán en primera y segunda línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, et al. Final results of a randomized trial comparing "Tomudex" (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. "Tomudex" Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol 1996; 7: 961-5.
- Pazdur R, Vicent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of randomized, Multicenter. North American Trial. Proc Soc Clin Oncol 1997; 16: (abst 801).
- Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus Fluorouracil plus high doses leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 2943-52.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. Lancet 2002; 359(9317): 1555-63.

5. Cunningham D, Zalberg J, Maroun J, et al. Efficacy, tolerability and management of raltitrexed monotherapy in patients with advanced colorectal cancer: A review of phase II/III trials. *European Journal of Cancer* 2002; 38(4): 478-86.
6. Thomas RJ, Williams M, García Vargas J. Lesson learned from raltitrexed. Quality assurance, patients education and intensive supportive drugs to optimise tolerability. *Clinical Oncology* 2003; 15 (5): 227-32.
7. Van Cutsem E, Cunningham D, Mauroun J, et al. Raltitrexed: current clinical status and future directions. *Annals of Oncology* 2002; 13(4): 513-22.
8. Rosati G, Germano D, Reggiardo G, et al. Raltitrexed and mitomycin-C as third line chemotherapy for colorectal cancer after combination regimens including 5- fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin: A phase II study. *Anticancer Research* 2003; 23(3C): 2981-5.
9. John W, Picus J, Blanke CD, et al. Activity of multitargeted antifolate (pemetrexed disodium, LY231514) in patients with advanced colorectal carcinoma: Results from a phase II study. *Cancer* 2000; 88: 1807-13.
10. Cripps C, Burnell M, Joliver J, et al. Phase II study of first-line LY231514 (multi-targeted antifolate) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. An NICIC Clinical Trials Group study. *Ann Oncol* 1999; 10: 1175-9.
11. Kroening H, Hochster A, Grothey G, et al. Pemetrexed and irinotecan as a second-line therapy for locally advanced or metastatic colorectal cancer: A phase I dose escalation study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 363 (abstr 1459).
12. Atkins JN, Jacobs S, Wieand RS, et al. Pemetrexed and oxaliplatin for first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer: A phase II trial of the NSABP foundation research program. *Proc Am Soc Oncol* 2003; 22: 276 (abstr 1108).

Cáncer gástrico: ¿existe un tratamiento complementario estándar?

F. RIVERA HERRERO

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 resecaados, sólo la tercera parte van a tener una enfermedad precoz (estadios 0, IA y IB; supervivencias a 5 años del 90, 70 y 55% respectivamente) y en el resto, en el análisis histológico de la pieza quirúrgica se verá una enfermedad que aunque resulte ser resecaable, es ya localmente avanzada (estadios II, III y IV; supervivencias a 5 años del 35, 15 y <5% respectivamente).

Globalmente el 60% de los pacientes en los que se logra una resección R0 van a recaer y morir de forma que al final, la cirugía tan sólo podrá curar al 16% de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico (2). En cuanto al lugar de recidiva, esta es locorregional hasta en el 70% de los casos, peritoneal en el 25-50%, hepática en el 30% y 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, quimio-radioterapia adyuvante, inmunquimioterapia adyuvante y quimioterapia intraperitoneal adyuvante) o antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante y quimio-radioterapia neoadyuvante).

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 (4.500 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 repetirían 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 estu-

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 ECF antes y después de la radioterapia (que también es con 5-FU infusión continua concomitante).

En cambio en Europa este estándar no ha sido aceptado y así; está actualmente en fase de planificación un estudio fase III europeo que se realizaría como estudio PETAC en el que tras la cirugía (que debería ser al menos una D1) se randomizaría a los pacientes a observación *versus* a recibir tratamiento adyuvante con FOLFIRI x 2 -> radioterapia concomitante con 5-FU-> FOLFIRI x 2.

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 pyogenes*). 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

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 resecao, la mejor administración del tratamiento complementario y el tra-

tamiento 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 si 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 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), logrando 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).

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 PFLx 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 recientemente (12) un estudio fase I/II con PF concomitante con radioterapia preoperatoria con resultados muy 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 29% de respuestas completas patológicas y una tasa de resecabilidad del 80%, 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 justificarse investigar más profundamente el papel que la quimio-radioterapia preoperatoria pueda jugar en el trata-

miento 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 una 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 este será 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 Europa es donde hay una mayor división de opiniones. Para algunos, si la cirugía es óptima (al menos una D1), ningún tratamiento complementario ha demostrado su superioridad sobre la cirugía sola y de hecho este será el brazo control del futuro estudio europeo de adyuvancia. Otros en cambio aceptan los resultados del INT-0116 y creen que la quimio-radioterapia postoperatoria debe ser el estándar e incluso existen también autores que basados en los resultados de los meta-análisis justifican la administración de quimioterapia adyuvante.

Por otra parte tenemos los resultados del MAGIC, si bien parece aceptarse que debe esperarse a que se consolide con un mayor seguimiento la ganancia en supervivencia y a disponer de los resultados de los otros estudios en marcha, antes de poder considerar la quimioterapia preoperatoria o perioperatoria 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 cuál debe ser realmente la estándar, que estudien la incorporación de nuevos citostáticos y también de las nue-

vas 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

- Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: tirad versión. *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1015.
- Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996; 23: 352.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. Meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1441-7.
- Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35 (7): 1059-64.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11 (7): 834-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- Roth AD, Allal AS, Brundler MA, de Peyer R, Mermillod B, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 110-5.
- 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.
- Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for respectable gastric cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4 (8): 498-505.
- Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, Ajani JA. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21 (4): 223-7.
- Ibson 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.
- Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, et al. Genomic profiling of gastric cancer predicts lymph node status and survival. *Oncogene* 2003; 22: 1872-9.

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en los estadios II: ¿qué pacientes tratar?

E. ARANDA AGUILAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

El cáncer colorrectal es el más común en los países desarrollados particularmente en Europa, Norteamérica y Australia. Cada año en el mundo el cáncer colorrectal es responsable de unas 400.000 muertes. En Europa se diagnostican unos 150.000 casos nuevos al año muriendo unos 60.000.

La mayoría de los pacientes (70%) tienen la enfermedad localizada y un 30% tienen enfermedad avanzada desde el diagnóstico, 25% con metástasis a distancia y 5% con enfermedad localmente avanzada, de estos son de recto mientras que el resto aparecen en alguna parte del colon.

La cirugía es la única opción curativa para estos pacientes. El cáncer colorrectal no es uniformemente fatal, además hay grandes diferencias respecto a la supervivencia dependiendo del estadio de la enfermedad. El estadio patológico es actualmente el factor más importante para el pronóstico. El pronóstico depende del estadio que tiene el paciente en el momento del diagnóstico. En pacientes con estadio I (pT1 o pT2N0M0), tienen una supervivencia a los 5 años mayor del 90%. En pacientes con estadio II (pT3 o pT4N0M0), la supervivencia es variable. En caso de un pT3N0M0 puede estar alrededor del 70%, mientras que si es un pT4N0M0 la supervivencia es mucho menor estando sólo alrededor del 30%. En pacientes con estadio III (pTxN+M0), la supervivencia a los 5 años es de un 30-50%. En pacientes con cáncer de colon metastático (estadio IV), a los 5 años es menor del 5%.

Aunque la clasificación TNM es generalmente usada para determinar el tratamiento al que vamos a someter al paciente, recientemente se ha realizado una mejor definición del estadio pT3 en la última versión del TNM que identifica 4 subgrupos. El paciente pT3d con tumor más allá de 15 mm del borde externo de la capa muscular propia, se caracteriza por un pronóstico desfavorable. El riesgo de recidiva parece aumentar con la perforación intestinal, obstrucción, la presencia de invasión venosa, perineural o linfática, la pobre diferenciación y los niveles elevados de CEA. También tiene un valor importante el número de ganglios linfáticos examinados, actualmente se ha llegado al consenso de la necesi-

dad de examinar al menos 12 ganglios linfáticos para poder estadiar correctamente a un paciente como estadio II. Otros factores se piensa puedan tener influencia como valores independientes. Más recientemente se ha sugerido otros factores que pueden influir en la recidiva, tales como: aneuploidia del DNA, la detección de micrometástasis en los ganglios linfáticos mediante PCR, los niveles de timidilato sintetasa, la sobre-expresión del gen de la p53, las alteraciones en el cromosoma 18q y la inestabilidad de micosatélites (MSI). Estos factores pueden ser muy importantes en el futuro para el manejo de los pacientes con cáncer de colon, pero ninguno de estos se utiliza de manera rutinaria en la clínica diaria.

El pronóstico de los pacientes intervenidos del cáncer de colon en estadio II normalmente es favorable, aproximadamente el 80% estará vivo a los 5 años. Pero hay un grupo de pacientes en estadio II cuyo pronóstico es totalmente superponible al estadio III. Identificar con precisión cuáles son estos pacientes es un prerrequisito fundamental para pensar en un beneficio en términos de reducción de riesgo de recidiva o de muerte mediante un tratamiento adyuvante.

La cuestión de si el estadio II del cáncer de colon se beneficia con la quimioterapia adyuvante permanece controvertida. Esquemáticamente podemos dividir los datos existentes en la literatura como datos a favor y datos en contra (Tabla I).

TABLA I

<i>Pro</i>	<i>Contra</i>
Meta-análisis NSABP	Meta-análisis IMPACT
Gill (ASCO 2003)	SEER-Medicare (Scharg)
NACCP trial	INT 0035 trial

En el INT-0035 se comparó 5-FU más Levamisole *versus* cirugía sola y se muestra una similar reducción del porcentaje de recidivas (32%) en estadio II igual que

en estadio III, no mostró beneficio para la supervivencia, probablemente por el escaso poder del estudio.

El IMPACT B2 analiza 5 trabajos en los cuales los pacientes fueron randomizados después de la intervención quirúrgica para recibir 5-FU + LV o nada, concluyendo que no es recomendable para el estadio B2 utilizar de rutina el tratamiento complementario con 5-FU + LV. A los 5 años la supervivencia fue de un 80 vs 82% y el porcentaje libre de enfermedad de 73 y 76% para control y tratamiento respectivamente.

Por otro lado el grupo NSABP combinando datos de cuatro trabajos que incluían estadios B y C, concluyen que los pacientes con cáncer de colon estadio B se benefician de la quimioterapia complementaria. La reducción relativa de mortalidad, recidiva o intervalo libre de enfermedad fue tanto para estadio B como para el C. La reducción de mortalidad fue del 30% para pacientes con cáncer de colon estadio B, independientemente de la presencia o no de factores pronósticos desfavorables.

Es posible que en la situación actual tan sólo un subgrupo de pacientes puedan beneficiarse del tratamiento adyuvante, o que este beneficio sea muy limitado, obteniendo beneficio tan sólo 2 ó 3 pacientes de cada 100 tratados. De cualquier manera deberemos de estar atentos a los resultados pendientes de los grandes fases III pendientes que nos permitirán conocer cuál es el papel

de las combinaciones de 5-FU +/- LV con irinotecán u oxaliplatino (V-307; MOSAIC, etc.); respecto al MOSAIC ya en el último congreso americano se presentaron datos de beneficio para el intervalo libre de enfermedad tanto para el estadio III como para el II. Al mismo tiempo están siendo investigados el papel de las fluoropirimidinas orales (capecitabina y UFT) en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

La identificación de subgrupos de pacientes con cáncer de colon en estadio II con mal pronóstico y que puedan beneficiarse de un tratamiento complementario es una prioridad absoluta para el futuro. La contribución de la biología molecular y la genética no ha sido suficiente, hasta el momento, para que puedan ser introducidos en la práctica clínica para poder decidir que pacientes con cáncer de colon estadio II tratar y cuáles no.

Mientras llegan los resultados que nos permitan conocer mejor el pronóstico del paciente al que tenemos que tratar, en la práctica clínica cotidiana, tendremos que seguir haciendo la evaluación del paciente en base a los datos clínicos y anatomopatológicos clásicos estableciendo una clara y franca discusión de los pros y contra de un tratamiento adyuvante, con cada paciente que haya sido operado de un cáncer de colon de ganglios negativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Moore HCF, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Sem Oncol* 1999; 26:545-55.
2. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, Hermans J, van Krieken JH, Cornelisse CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 223-8.
3. 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.
4. Elsaleh H, Joseph D, Grieu 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.
5. 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.
6. 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; 17:1356-1363.
7. 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.
8. Scharg D. Defining optimal treatment for stage II colon cancer. Does decision analysis help? *Gastroenterology* 1999; 117: 1005-8.
9. 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.
10. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Using a pooled analysis to improve the understaging of adjuvant therapy benefit for colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 1014.
11. De Gramont A, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Results of the International randomized mosaic trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 1015.

Nuevas combinaciones en el cáncer de mama avanzado (gemcitabina+Taxol®)

R. COLOMER BOSCH

Servicio de Oncología Médica. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

El paclitaxel y la gemcitabina son fármacos con conocida actividad en el cáncer de mama metastásico. Al tener dos mecanismos de acción y toxicidades radicalmente distintos, su uso en combinación parece especialmente atractivo, especialmente en las pacientes tratadas previamente con antraciclinas.

Diversos ensayos clínicos en fase I han sugerido que paclitaxel más gemcitabina pueden usarse con seguridad en el cáncer de mama, empleando varios esquemas de combinación, dos de los cuales se han preferido para estudios subsiguientes de fase II y fase III: a) paclitaxel día 1 más gemcitabina días 1 y 8; o b) paclitaxel más gemcitabina cada 14 días.

En las 221 pacientes tratadas en ensayos de fase II con la combinación de paclitaxel y gemcitabina, 114 pacientes respondieron, con un índice total de respuestas del 52%. El tratamiento previo con quimioterapia para el cáncer metastásico tuvo un impacto sobre la tasa de respuestas. La eficacia de paclitaxel y gemcitabina fue del 70% cuando el tratamiento se administró en pri-

mera línea, y aproximadamente del 45% cuando se dio en segunda línea. La toxicidad de estos regímenes fue en general baja, con algunos casos de neutropenia y algunos casos de toxicidad no hematológica. Los primeros resultados del estudio de fase III de registro que compara paclitaxel solo con paclitaxel más gemcitabina muestran una clara ventaja para la combinación de paclitaxel y gemcitabina en términos de tiempo a la progresión y también de respuesta al tratamiento. Se están estudiando algunas combinaciones de triplete, en las cuales se añade una antraciclina a paclitaxel-gemcitabina, en el cáncer metastásico y en el tratamiento neoadyuvante.

En conclusión, las combinaciones de paclitaxel y gemcitabina muestran unos muy buenos resultados de actividad, con respuestas globales de hasta un 70% en el tratamiento de primera línea. Los resultados del estudio multinacional de fase III muestran una clara ventaja de la combinación de paclitaxel y gemcitabina sobre paclitaxel solo.

Tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón: a favor

E. FELIP FONT

Servicio de Oncología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Aproximadamente el 25-30% de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) se pueden intervenir con una intención curativa. Sin embargo, las metástasis a distancia aparecen hasta en el 70% de estos pacientes. Hasta la actualidad, los estudios de quimioterapia adyuvante, salvo pocas excepciones, habían sido negativos. La mayoría de estos estudios utilizaban agentes alquilante únicos o combinaciones de quimioterapia que habían demostrado mínima actividad en enfermedad metastásica. En 1995, el meta-análisis analizó 1.394 pacientes con resección quirúrgica completa incluidos en 8 estudios randomizados y reportó un beneficio absoluto a los 5 años del 5% para los pacientes que recibían esquemas de quimioterapia adyuvante basadas en cisplatino ($p = 0,08$) (BMJ 1995). Sin embargo, posteriormente, el *Eastern Cooperative Oncology Group* randomizó 488 pacientes con estadios II y III y resección quirúrgica completa en recibir etopósido/cisplatino y radioterapia torácica o radioterapia torácica exclusiva y encontró que no había diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes que recibieron quimio/radioterapia y los que recibieron radioterapia (NEJM 2000). Otro estudio relevante es el denominado ALPI (JNCI 2003). En este estudio, 1.197 pacientes con estadio I-III y resección quirúrgica completa se randomizaron en recibir tres ciclos de cisplatino/mitomicina/vindesina o no tratamiento. Nuevamente no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los dos brazos.

En los congresos ASCO-2003 e ASLC-2003 se presentaron dos comunicaciones relevantes en este campo que bien pueden cambiar la práctica estándar en pacientes con CNMP y estadios iniciales. Thierry Le Chevalier, presentó los resultados del estudio randomizado multicéntrico, multinacional, "*International Adjuvant Lung Cancer Trial*" (IALT). En este estudio, 1.867 pacientes con cáncer de pulmón, estadio patológico I-III y resección quirúrgica completa se randomizaron en recibir quimioterapia después de la cirugía o no tratamiento. Aquellos pacientes que se randomizaron a quimioterapia recibieron 3-4 ciclos de cisplatino (80-120 mg/m²) con etopósido, vinorelbina, vinblastina o vindesina. La radioterapia postoperatoria (<60 Gy) fue opcional pero estaba predefinida por cada investigador en

función de la afectación ganglionar. Inicialmente se planeó un tamaño de la muestra de 3.300 pacientes para detectar un 5% de aumento en la supervivencia a los 5 años para los pacientes que recibían quimioterapia. La inclusión de pacientes se inició en marzo de 1995. Sin embargo, en 1998 se observó una disminución en el reclutamiento, probablemente debido al interés creciente por la quimioterapia neoadyuvante, y el *Steering Committee* del estudio decidió finalizar la inclusión de pacientes en diciembre de 2000 con 1.867 pacientes incluidos. Los resultados del estudio demostraron que la supervivencia a 5 años para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante era del 44,5%, comparado con el 40,4% de los pacientes tratados con cirugía exclusiva ($p < 0,03$). Además, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años era del 39,4% en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, comparado con el 34,3% en pacientes tratados con cirugía exclusiva ($p < 0,003$). Los investigadores no identificaron un subgrupo de pacientes que se beneficiara más de la quimioterapia adyuvante. En las conclusiones del estudio, Thierry Le Chevalier comentó que un 4,1% de beneficio absoluto a 5 años es suficientemente relevante para recomendar el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CNMP y resección quirúrgica completa.

Otro estudio interesante sugirió que en pacientes con resección quirúrgica completa de un adenocarcinoma de pulmón estadio I, el tratamiento adyuvante con UFT oral mejoraba la supervivencia. Investigadores de *Tokyo Medical University* condujeron un estudio con cerca de 1.000 pacientes con adenocarcinoma de pulmón y estadio patológico I en la cirugía (T1N0M0; T2N0M0) y los randomizaron en recibir UFT oral durante dos años o no tratamiento. El objetivo primario era encontrar diferencias en la supervivencia global. Menos del 3% de los pacientes en el grupo de pacientes tratados con UFT presentaron efectos secundarios. El estudio demostró que la supervivencia a 5 años para los pacientes que recibieron UFT fue del 87,9%, comparada con el 85,4% para los pacientes que no recibieron quimioterapia.

Los resultados del meta-análisis de 1995 junto con estos dos últimos estudios de quimioterapia adyuvante en estadios iniciales de CNMP pueden ayudar a cambiar la práctica clínica habitual en estos pacientes. En parti-

cular, el estudio más grande de quimioterapia adyuvante reportado hasta la actualidad (estudio IALT), demuestra un 4,1% absoluto de mejoría en la supervivencia a 5 años, beneficio comparable al obtenido utilizando qui-

mioterapia adyuvante en cáncer de mama y de colon. Se ha planeado un meta-análisis con los estudios adyuvantes de nueva generación que incluirá aproximadamente 4.000 pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Le Chevalier T, Pignon JP, Bergmen B, et al. Results of the randomised international adjuvant lung cancer trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer. *Proc IASLC 2003 (Plenary Session 3)*.
5. Ohta M, Kato H, Hata E, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I (T1N0M0, T2N0M0) adenocarcinoma of the lung. *Proc IASLC 2003 (Plenary Session 2)*.

Tratamiento adyuvante del cancer de pulmón no célula pequeña: en contra

P. GARRIDO LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes con un incremento anual de la incidencia del 0,5%. Actualmente es la primera causa de muerte por cáncer tanto en varones como en mujeres en los países occidentales, si bien se espera un incremento importante de la mortalidad en países del tercer mundo relacionado con el aumento de consumo de tabaco en estos países. Sabemos que el tabaco es el agente etiológico responsable en el 90% de los casos, por lo que abandonar el hábito tabáquico sigue siendo la primera responsabilidad de pacientes y médicos. En países como Estados Unidos, donde las campañas antitabaco han tenido éxito al menos en determinadas capas sociales, se sabe que el 50% de los casos de cáncer de pulmón actualmente acontecen en ex-fumadores. Ello quiere decir que durante muchos años el cáncer de pulmón seguirá siendo un problema de magnitud social importante.

Sólo un 20-30% de los pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) debutan en estadios precoces (I y II). El tratamiento estándar en estos casos es la cirugía, a pesar de lo cual existe un riesgo de recidiva elevado (supervivencia a cinco años tras resección completa 52% en estadio IIA y 33% en estadio IIB) y con recaídas mayoritariamente sistémicas. Todo ello hace que sea una situación ideal para plantear tratamiento adyuvante.

En la década de los 90 se publicó un metaanálisis con 4.357 pacientes en el que se analizaban datos de 14 estudios sobre tratamiento adyuvante, 8 de los cuales utilizaba quimioterapia (QT) basada en cisplatino. El resultado de esos 8 estudios, que incluía 1.394 pacientes, demostró un HR para los pacientes tratados de 0,87, equivalente a una reducción del 13% en el riesgo de muerte ($p=0,008$). Esto sugería que la QT basada en cisplatino confería un beneficio absoluto en la supervivencia del 3% a 2 años y del 5% a cinco años no siendo estadísticamente significativa la diferencia con el brazo control ($p=0,008$). Debido a estos resultados, se iniciaron estudios de tratamiento adyuvante con QT sola o asociada a radioterapia (RT) por parte de diferentes grupos cooperativos algunos de los cuales se han publicado recientemente.

El año pasado se presentaron en ASCO los resultados de dos importantes estudios sobre tratamiento adyuvante obteniendo ambos resultados positivos. El estudio

japonés, analizó 979 pacientes con adenocarcinoma reseccionado en estadio I patológico que se aleatorizaron entre UFT oral durante dos años u observación. La diferencia en supervivencia global fue estadísticamente significativa a favor del brazo de tratamiento ($p=0,036$) fundamentalmente a expensas de los pacientes con estadio IB (supervivencia a 5 años 85% frente a 74%).

El estudio IALT (International Adjuvant Lung Trial) fue presentado también este año en ASCO por Le Chevalier. El objetivo principal era detectar una diferencia en supervivencia global a cinco años del 5% (50 frente a 55%) con la utilización de un esquema de QT basada en cisplatino, todo ello basándose en los resultados de metaanálisis ya comentado. Para ello se estimó necesaria una muestra de 3.300 pacientes pero el estudio se cerró, debido al lento ritmo de reclutamiento, con 1.867 pacientes incluidos. Participaron pacientes con estadio patológico I, II y III completamente reseccionados, que se aleatorizaban entre 3-4 ciclos de QT con cisplatino asociado a etopósido (56%), vinorelbina (27%), vinblastina (11%) o vindesina (6%) frente a observación. La dosis de cisplatino, el fármaco asociado y la decisión sobre RT quedaban a elección del centro. Con una mediana de seguimiento de 56 meses, los resultados tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad fueron favorables a la rama de tratamiento obteniéndose un beneficio absoluto del 5% (45 frente a 40%) a cinco años.

También en el año 2003 se publicaron los resultados del estudio ALPI/EORTC, cuyos resultados difieren de los anteriores. Este estudio incluyó a 1.209 pacientes con estadios I, II y IIIA completamente reseccionados que se aleatorizaban entre 3 ciclos del esquema MVP u observación. El objetivo principal era la supervivencia global y, tras 64,5 meses de seguimiento, las diferencias en supervivencia libre de enfermedad (HR 0,89, $p=0,128$) o global (HR 0,96, $p=0,589$) no fueron estadísticamente significativas.

Keller, en el año 2000, publicó los resultados del estudio adyuvante liderado por el grupo ECOG en el que se incluyeron 488 pacientes con estadio patológico II o IIIA completamente reseccionados. Se aleatorizaron entre RT sola o QT (cisplatino y etopósido) y RT postoperatoria. En este estudio tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Cuando se analizan los resultados de la QT adyuvante en CPNCP, hasta ahora siempre negativos excepto por la publicación este año de los abstracts de los estudios japonés e IALT, los argumentos que se utilizan son: la mala tolerancia a la QT postoperatoria con la consiguiente menor administración de QT respecto a la programada, la elección de fármacos de menor actividad de los actualmente en uso y, lo más importante, el diseño incorrecto del tamaño muestral.

Actualmente existen en marcha distintos estudios que quizás nos darán respuesta a la duda planteada con los resultados del estudio IALT. Algunos de los más importantes son: el estudio del NCI canadiense que incluye 482 pacientes tratados o no con cisplatino y vinorelbina, el estudio ANITA 1, con la misma combinación de QT y más de 800 pacientes incluidos, el estudio CALGB 9633 que utiliza paclitaxel y carboplatino aleatorizando 500 pacientes con estadio T2N0 y el estudio inglés BLT que pretende incluir 6.500 pacientes y permite elegir entre diversas combinaciones de QT basada en cisplatino. En cualquier caso, a excepción del último, no está claro que el diseño del tamaño muestral permita sacar conclusiones óptimas, ya que se calcula que, en la enfermedad avanzada, para detectar una dife-

rencia de supervivencia del 5% a dos años se necesitan más de 1.200 pacientes. Por otro lado, está emergiendo con fuerza la opción de la QT preoperatoria en este grupo de pacientes estando ya comprobada su factibilidad en fase II. Diversos estudios con esta aproximación (ChEST, Intergroup S9900, MRC LU22) verán la luz en los próximos años. En este sentido, el GECP tiene actualmente abierto el estudio NATCH que combina ambas aproximaciones ya que contempla tanto la QT neoadyuvante como la adyuvante siendo la rama control cirugía sola.

En resumen, hasta el momento actual sólo el estudio IALT ha hecho dudar de la firme creencia de que el tratamiento adyuvante en CPNCP estadio precoz completamente resecado no aumentaba la supervivencia. La información disponible sólo en forma de abstract, la comunicación de resultados con un tamaño muestral inferior al programado y la utilización de esquemas de QT eliminados de la práctica asistencial (a excepción de la combinación de cisplatino y vinorelbina) recomiendan una actitud prudente a la hora de tomar decisiones. Quizás participar en ensayos clínicos bien diseñados y capaces de responder preguntas sea la mejor opción para estos pacientes cuyas expectativas de recaída sólo con cirugía son elevadas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Non- Small Cell Lung Cancer Cooperative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
2. Kato H, Tsuboi M, Ohta M, et al. A randomized phase III of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I adenocarcinoma of the lung. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621.
3. Le Chevalier T. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial cisplatin-based chemotherapy versus non chemotherapy in 1867 patients with resected non-small cell lung cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2.
4. Scagliotti G, 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.
5. Keller S, Sudeshna A, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-22.
6. Stephens R. The need for a world strategy for clinical trials. *Lung Cancer* 2003; 41: S96.
7. Le Chevalier T. Is adjuvant chemotherapy a part of the curative treatment of operable non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2003; 41: S61.

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon: esquemas de nueva generación

A. ABAD ESTEVE, J. L. MANZANO

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

Para la introducción de un nuevo tratamiento en redimen adyuvante vamos a considerar tres aspectos que deben cumplirse: a) el tratamiento ha de demostrar (haber demostrado) ser activo en la enfermedad para el que se va a introducir como adyuvante; b) debe tener una toxicidad manejable y tolerable para el paciente; y c) ha de demostrar ser superior al estándar actual.

Históricamente este ha sido el camino que ha seguido 5-FU para situarse como el tratamiento adyuvante estándar para el estadio III del cáncer de colon (en esta exposición no entraremos a discutir el tratamiento para el estadio II). Los primeros meta-análisis no alcanzaban a demostrar mejoría cuando se comparaba 5-FU en embolada con grupo control, aunque en la mayoría de estudios los pacientes con tratamiento mejoraban el pronóstico. La introducción de la modulación bioquímica de 5-FU en cáncer de colon avanzado supuso un avance en los resultados y de aquí se introdujo en el tratamiento adyuvante hasta convertirse en el estándar al demostrar diferencias significativas en intervalo libre de enfermedad y supervivencia global que quedaron reflejadas en los estudios del Intergroup-0035 (1) y el meta-análisis IMPACT (2) (Tabla I). La introducción de la infusión continua (IC) de 5-FU en el cáncer de colon metastásico, ya sea con modulación bioquímica o no, supuso una mejoría en el tratamiento de este tumor (3,4), mejoría que se culmina con la introducción de oxaliplatino e irinotecán que combinados con IC de 5-FU se convierten

en el tratamiento estándar para la enfermedad avanzada (5-7) (Tabla II) de manera que los esquemas de nueva generación cumplen el primer criterio para ser introducidos en el tratamiento adyuvante que es ser activo en enfermedad avanzada. La toxicidad, siguiendo con la enfermedad avanzada, dejando aparte el régimen en embolada de Saltz con irinotecán, es moderada y manejable ya que, aunque puede alcanzar alrededor de 30% de toxicidad grado 3-4 no hematológica y 20% hematológica según el esquema utilizado cuando se analiza por paciente, si se analiza por infusiones desciende a 7% y alrededor de 2-3%. Queda por demostrar la superioridad frente al estándar. Ambas combinaciones de 5-FU/LV con irinotecán (V-307) y con oxaliplatino (MOSAIC) han sido ensayadas aunque asumiendo que la administración en embolada de 5-FU/LV debía ser sustituida por la infusión continua de 5-FU ante los datos de la enfermedad avanzada. André y cols. (JCO in press) comparan en adyuvancia el bolus frente a la IC obteniendo la misma eficacia en ILE a 3 años y con menor toxicidad para la IC. El PETACC-2, estudio que compara 5-FU en embolada con los distintos esquemas de IC de 5-FU, sigue abierto y no disponemos de datos. Es evidente la contradicción de cómo se ha desarrollado la introducción de la IC y los nuevos fármacos en el tratamiento adyuvante pues mientras tenemos datos de la combinación con IC, aún no sabemos si en adyuvancia, la IC es superior a la embolada. En cualquier caso, por

TABLA I
RESULTADOS EN EL ESTADO III

Grupo/ref.	País/N	Tratamiento	SLE	SG
Intergroup-0035	US 929	5FU/LEV 12 m	↓ recurrencia 40%	↓ mortalidad 33%
Ann InternMed 95		No	p < 0,0001	p = 0,0007
IMPACT	Francia	5FU/HDLV 12 m	62% 3a 44% 3a	76% 3a/ 64% 3a
Lancet 95	Canadá Italia/652	No	↓ recurrencia 35%	↓ mortalidad 22%

TABLA II
TRATAMIENTO DEL CCR AVANZADO

	Régimen	n° ptes.	RO	TP	SM
Saltz	Bolus FU	226	28	4,3	12,6
	Bolus+IRI	231	50*	7*	14,8*
	IRI	226	29	4,2	12
Douillard	ICFU	169	23 (31)	4,4	14,1
	ICFU+IRI	169	41 (49)*	6,7*	17,4*
De Gramont	ICFU	210	22	6,2	14,7
	ICFU+OX	210	50*	9*	16,2*

IRI: irinotecán; IC: infusión continua; FU: 5-fluorouracilo; OX: oxaliplatino; *p < 0,05.

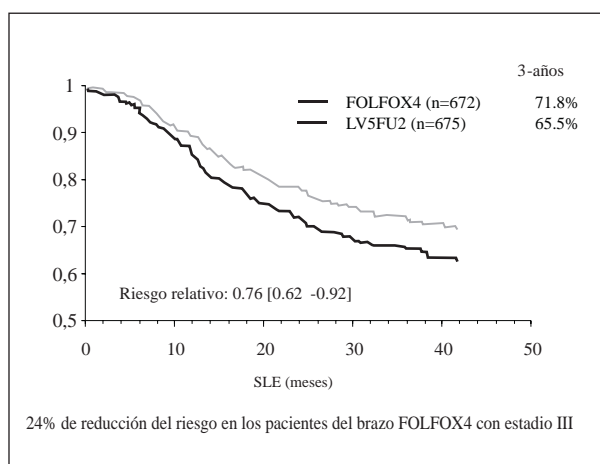


Fig. 1. ILE a los 3 años según la rama de tratamiento.

la clara superioridad en avanzado y su más baja toxicidad, en nuestra opinión, la IC puede asumirse como control. En esta línea disponemos únicamente de resultados del estudio MOSAIC (8). El MOSAIC compara LV5FU2 con FOLFOX4 4 y el objetivo principal era

demostrar mejoría significativa en el ILE a los 3 años y en la reducción del riesgo de recurrencia también a los 3 años. Se incluyeron un total de 2.246 pacientes en estadios II y III, 1.123 en cada brazo. Los resultados globales por intención de tratamiento muestran un ILE a los 3 años de 72,9% en el brazo de LV5FU2 (control) y de 77,8% en el brazo de FOLFOX4 y una reducción del riesgo de recaída del 23%, con diferencia significativa (p= 0,01). Para el estadio III los resultados son 65,5% de ILE a los 3 años, frente a 71,8% con reducción del riesgo de recaída de 24% (Fig. 1). Es de destacar que el ILE para el brazo LV5FU2 es igual que el obtenido en el meta-análisis IMPACT (62%). También los datos de toxicidad son favorables a FOLFOX4 para ser introducido como tratamiento adyuvante. La toxicidad grado 3-4 más importante fue la neutropenia con 41 frente a 4,7% para el brazo control pero se igualan las fiebres neutropénicas que no alcanzan el 1% en los dos brazos. Las muertes tóxicas son también iguales en ambos brazos con 0,5%. La neuropatía por oxaliplatino se presentó en grado 3 en el 12,4% de los pacientes en el brazo FOLFOX4 pero al año era de tan sólo el 1%. La pregunta es si el ILE a los 3 años es un argumento suficiente para evaluar el beneficio de un tratamiento adyuvante. Sargent y cols. (9) realizaron un análisis de regresión relacionando el ILE a los 3 años con la supervivencia global (SG) a 5 años en un meta-análisis en el que se incluyeron 10.138 pacientes procedentes de 38 brazos de tratamiento (datos de Mayo Clínic-NCCTG, NSABP, ECOG, SWOG, Universidad de Siena, NCIC-CTG, Universidad del Mediterráneo y Hospedale Riuniti). El análisis respecto a si el ILE a los 3 años es un buen predictor de la SG a 5 años, mostró un coeficiente sin diferencias desde 0 a 1 con una correlación de 0,92. La conclusión es que el ILE a 3 años es un excelente predictor de la SG a 5 años.

En resumen pues, los datos obtenidos referentes a FOLFOX4 en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon cumplen los criterios necesarios para su utilización: régimen activo, de toxicidad manejable y superior al estándar actual. Respecto a otros esquemas de nueva generación estamos a la espera de conocer resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Int Med* 1995; 122: 321-6.
2. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44.
3. De Gramont A, Basset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Inter-group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
4. 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 tumour therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-31.
5. 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.
6. 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. *Lancet* 2000; 355: 9209.
7. Saltz LB, Xoc JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
8. De Gramont, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: results of the international randomised MOSAIC trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 253: abst 1015.
9. Sargent D, Wieand S, Goldberg R, et al. 3 year DFS vs 5 year OS as an endpoint for adjuvant colon cancer studies: data from randomised trials. Disponible in www.fda.gov (search: Sargent).

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon: esquemas de nueva generación. Argumentos en contra

A. CARRATO MENA, J. GALLEGO PLAZAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

Cuando se pretende cambiar lo establecido son los argumentos a favor los que tienen que demostrar el supuesto beneficio. Para medir el valor añadido de un nuevo tratamiento adyuvante del cáncer de colon, no se debe perder la perspectiva global. Las estadísticas confirman que con la cirugía sola nunca recaerá el 50% de los pacientes estadio III de la UICC y el 75% de los estadios II y que existe siempre una toxicidad secundaria al nuevo 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 sean capaces de identificar los grupos de pacientes con riesgo de recaída.

Recientemente se han conocido los resultados de dos estudios de adyuvancia que incluyen esquemas de nueva generación, uno con IFL (irinotecán, fluorouracilo bolus, ácido folínico) y otro con FOLFOX (fluorouracilo bolus e infusión continua, ácido folínico, oxaliplatino). El estudio llevado a cabo por el CALGB C89803 comparaba en estadios III el esquema semanal de 5-FU/LV del RPMI con el nuevo esquema IFL (Saltz). No se observaron diferencias significativas ni en tiempo a la progresión ni en supervivencia global entre los dos esquemas de tratamiento. El hecho de que se documentó un porcentaje del 2,2% de muertes tóxicas tempranas (en los 60 primeros días tras entrar en el estudio) con IFL versus 0,8% en el grupo control pudo haber contribuido a ello. Como crítica, no se utilizó el 5-FU de forma óptima en su combinación con irinotecán. Los regímenes de infusión continua de 5-FU con irinotecán tienen una mejor relación riesgo/beneficio (1).

Por el contrario, los resultados del estudio MOSAIC, con una mediana de 37 meses de seguimiento, han mostrado que los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con FOLFOX4 mostraron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años, significativamente mayor que los que recibieron el esquema de De Gramont de 5-FU/LV en infusión continua y bolus

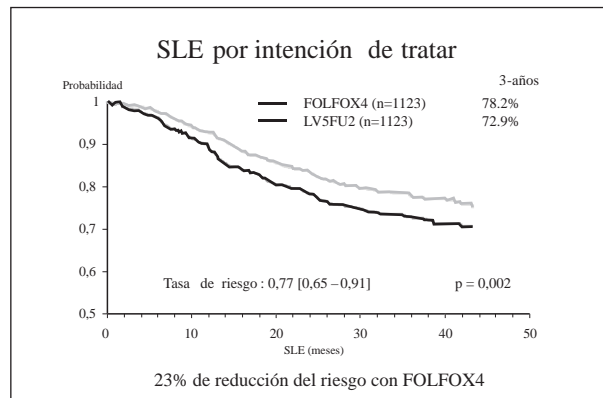


Fig. 1.

TABLA I

MOSAIC: NEUROPATÍA SENSORIAL PERIFÉRICA

Parestesias (NCI versión 1)	Brazo FOLFOX4	
	Por paciente (n = 1108)	Tras 1 año
Grado 0	8%	70%
Grado 1	48,1%	24%
Grado 2	31,5%	5%
Grado 3	12,4%	1%

(LV5FU2) (2). No se han reportado resultados de supervivencia global. Esto es un hecho incontrovertible comunicado oralmente en el congreso ASCO 2003 y pendiente de publicación definitiva, pero se deben comentar y analizar otros aspectos del estudio.

En primer lugar, ¿es la supervivencia libre de enfermedad, a 3 años, un objetivo válido para los estudios de adyuvancia? Históricamente, todos los ensayos clínicos fase III se diseñaron para demostrar un beneficio en la supervivencia de los pacientes (3-10). Ello obligaba a un seguimiento más largo para poder concluir si el nuevo esquema aportaba algún beneficio (mayor supervi-

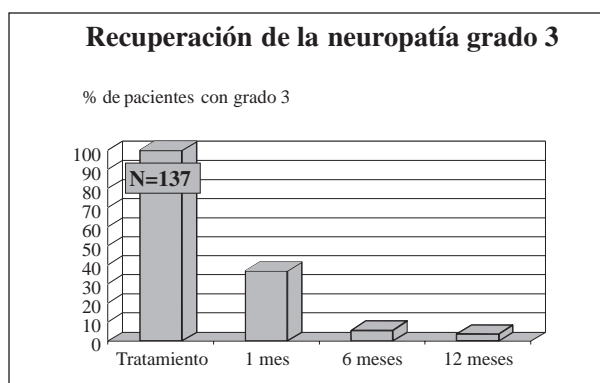


Fig. 2.

TABLA II

MOSAIC: TOXICIDAD POR PACIENTE

NCI \geq Gr 3%	FOLFOX4 (n = 1108)	LV5FU2 (n = 1111)
Trombocitopenia	1,7	0,4
Neutropenia	41,1 (Gr 4: 12,2)	4,7
Neutropenia febril	0,7	0,1
Sepsis neutropénica	1,1	0,1
Diarrea	10,8	6,7
Estomatitis	2,7	2,2
Vómitos	5,9	1,4
Alergia	3,0	0,2
Alopecia (Gr2)	5,0	5,0
Mortalidad por cualquier causa	0,5	0,5

vencia o menor toxicidad) con respecto al control. Si se cambia el objetivo al tiempo a la recaída, los eventos necesarios suceden antes que los fallecimientos, y se pueden obtener resultados antes. La mayoría de los pacientes que recaían antes morían por su enfermedad pero, hoy en día, existen nuevos esquemas de tratamiento de la enfermedad metastásica con un 50% aproximadamente de tasa de respuestas y equipos quirúrgicos entrenados para la metastasectomía, capaces de lograr un 30% de largos supervivientes en los pacientes candidatos a cirugía, tanto a la recidiva como en sucesivas ocasiones. No se han hecho estudios que contemplen estas variables.

Por otra parte, ¿no debemos tener en cuenta las recaídas tardías?, ¿por qué no SLE a 5 años?, cabe la posibilidad de que las recidivas sean más frecuentes en el grupo de pacientes sometidos al nuevo tratamiento y lo que fue un beneficio en el SLE a los 3 años, ya no lo sea a los 5 años, como ha sucedido en el estudio ECOG 1684 de adyuvancia con r1FN en melanoma de Kirkwood y cols., por ejemplo. Y siendo menos aventurado, ¿por qué no la supervivencia a 5 años, como clásicamente se ha considerado?

En el ensayo MOSAIC se ha incluido un 40% de pacientes con aparente estadio II (450 pacientes por bra-

zo) en los que no se requirió que la pieza patológica tuviese un mínimo de 12 ganglios libres de tumor (la mediana era de 8 ganglios). El porcentaje de pacientes infraestadificados podría llegar al 20% y ser distinto en cada uno de los brazos. El estadio TNM es un factor pronóstico claramente definido en el cáncer de colon y se precisa un mínimo de 12 ganglios para estadificar correctamente la N.

El tratamiento adyuvante de los pacientes con estadio II, en los que el riesgo de recidivas es menor y por tanto el beneficio absoluto del tratamiento, es motivo de estudio. La mayoría de los ensayos han sido realizados con un diseño inadecuado y un número insuficiente de pacientes o de seguimiento, como para valorar el efecto del tratamiento quimioterápico sobre los mismos. Por el momento, no se recomienda el tratamiento adyuvante de los estadios II del cáncer de colon por no existir evidencia de beneficio en la supervivencia de los estudios hasta ahora realizados. Se consideran de pronóstico adverso los T4, los que se presentan con oclusión intestinal, los que tienen un grado de diferenciación G3 o G4, invasión linfática, vascular o perineural en el estudio anatomopatológico o niveles elevados de CEA en el momento del diagnóstico. La pérdida de heterocigosidad de 18q se ha considerado de mal pronóstico (11) y la presencia de alteraciones en los genes de reparación del DNA (MMR), bueno (12). Se ha iniciado el ensayo PETACC4 en pacientes con cáncer de colon estadio II, que compara la combinación de 5-FU en infusión continua con irinotecán tras cirugía con la cirugía sola. Se reclutarán 1.880 pacientes que se estratificarán por centro, T3 vs T4, grado de diferenciación patológica e inestabilidad de microsátelites. El objetivo es de superioridad en la SLE a los 5 años.

Atendiendo a los niveles de evidencia y grados de recomendación, ¿se podría clasificar como nivel I y grado de recomendación A, un único ensayo con el objetivo SLE a los 3 años, en el que la población a estudio es mezcla de estadios II y III? Aun considerando que se trata de un único ensayo bien diseñado y no confirmado sólo podríamos clasificar el nivel de evidencia como II y el grado de recomendación como B.

Además de la eficacia, son factores a tener en cuenta la calidad de vida, la toxicidad en cuanto a su intensidad y duración, así como el coste/efectividad del tratamiento empleado. La toxicidad limitante de dosis y más frecuente del esquema FOLFOX es la neurotoxicidad periférica. Consiste en una neuropatía periférica sensorial caracterizada por disestesias o parestesias en las extremidades y calambres, que se exacerban con el frío. La duración aumenta con el número de ciclos recibido. También se han reportado disestesias faringo-laríngeas. En el ensayo MOSAIC hubo un 92% de pacientes del brazo FOLFOX4 que experimentaron neurotoxicidad periférica (31,5% grado 2 y 12,4% grado 3) y se evidenció en un 63% de los ciclos administrados. Al año de suspender el tratamiento había un 30% de pacientes con neurotoxicidad (24% grado 1, 5% grado 2 y 1% grado 3) y a los 18 meses un 20,7% (17,2% grado 1, 3% grado 2 y 0,5% grado 3).

El tipo de pacientes que se reclutan en un ensayo

debería representar a la población global sobre la que se pretende aplicar un tratamiento adyuvante. La mediana de edad en el diagnóstico de cáncer de colon es de 69 años, luego hay un casi un 50% de pacientes que tienen 70 años de edad o más. La mediana de edad de los pacientes del estudio MOSAIC era de 61 años y sólo hubo 150 pacientes, de los 2246 incluidos, mayores de 70 años (6,7%). Aunque parece ser, por estudios retrospectivos (13,14), que el beneficio de la adyuvancia es independiente de la edad, otro aspecto es la patología concomitante y la polifarmacia que es mayor conforme más edad tienen. Muchos de ellos quedarían excluidos del ensayo clínico por no cumplir los criterios de inclusión acordados.

Por último, los resultados deben ser publicados y las autoridades dar su conformidad tras las comprobaciones

pertinentes y teniendo en cuenta los aspectos previamente comentados. Si fuese definitivo que FOLFOX4 es superior a 5-FU en infusión continua en la adyuvancia del cáncer de colon, no sería ético continuar con los estudios internacionales que contemplan el 5-FU o fluoropirimidinas orales en monoterapia como brazo control de los ensayos de adyuvancia: XELIRI vs Mayo (QUASAR), XELOX vs FLOX vs Xeloda (NSABP), XELOX vs Mayo (Roche), etc.

A pesar de los resultados prometedores, es prematuro hacer conclusiones definitivas. Todavía no conocemos los resultados de supervivencia ni los de otros estudios que puedan confirmar estos (NSABP C-07). Esperamos que el seguimiento del estudio MOSAIC aporte datos sólidos que avalen este esquema terapéutico como un importante logro en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. van Cutsem E, Douillard JY, Köhne CH. Toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1351-2.
2. De Gramont A, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Results of the international randomized Mosaic trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 253 (abstr #1015).
3. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447.
4. 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.
5. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
6. Woolmark 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.
7. Moertel CG, MacDonald JS. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321.
8. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939.
9. O'Connell M, 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(1): 246.
10. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin 2001) *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429-36.
11. Jen JK, Piantadosi S. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213.
12. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1174-9.
13. 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.
14. Iwashyna TJ, Lamont E. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3992-8.

El tratamiento con bevacizumab en la primera línea del cáncer colorrectal avanzado. ¿Es la evidencia disponible suficiente?

A. CERVANTES RUIPÉREZ

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

Los resultados de un estudio randomizado sobre la adición de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), a un esquema de tratamiento quimioterápico convencional han estimulado positivamente por su interés a la comunidad oncológica (1). El interés deriva de los datos presentados en una comunicación oral a un congreso internacional, aunque aún no se conocen los detalles del estudio en forma de publicación por una revista científica, en la que el trabajo haya sido sometido a una evaluación externa crítica y de calidad. Sin embargo, el estudio destaca por varios aspectos muy importantes. Se trata de una aproximación terapéutica novedosa, ya que es la primera vez que se valida un compuesto antiangiogénico en un diseño fase III randomizado para el tratamiento del cáncer humano. Además, los resultados, medidos en cualquiera de las variables de evaluación del estudio, suponen un avance cuantitativo y cualitativo en el tratamiento del cáncer de colon. Por último, supone un desafío y un estímulo para el desarrollo de nuevas estrategias en la investigación terapéutica general y del estudio de los inhibidores de la angiogénesis en particular.

En resumen, 925 pacientes con cáncer colorrectal avanzado fueron randomizados en un estudio cuyo diseño inicial incluía tres ramas: a) quimioterapia con el esquema IFL más placebo; b) quimioterapia con IFL más bevacizumab; y c) quimioterapia con 5-FU y leucovorín (LV) según el esquema de administración semanal de Roswell Park con bevacizumab. Tras reclutar 110 pacientes en la rama C, esta fue clausurada al conocer los resultados de otro ensayo en los que IFL era superior a 5-FU y LV. El ensayo fue diseñado con el objetivo primario de detectar diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados con una reducción estimada del riesgo de muerte de al menos un 25%, con una potencia del 80% y un error alfa de 0,05. Los resultados del estudio favorecen significativamente a la rama que contiene bevacizumab (Tabla I). Tanto la supervivencia, como el intervalo libre de progresión, la tasa de respuestas y la duración de las mismas fueron más favorables en el grupo de pacientes tratado con bevacizumab. La tasa de toxicidad grado 3-4 fue también más frecuente en los pacientes que recibieron la terapia antiangiogénica (74 frente a 85%). Sin embargo no se apreció un incremento

TABLA I

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA DEL ENSAYO FASE III EN EL QUE SE ESTUDIA LA ADICIÓN DE BEVACIZUMAB AL ESQUEMA IFL

	IFL (n=412)	IFL + Bevacizumab (n=403)	p
Respuestas objetivas	34,7%	44,9%	0,0029 Chi ²
Duración de la respuesta (meses)	7,1	10,4	0,0014 Chi ²
Supervivencia libre de progresión (meses)	6,2	10,6	0,00001 HR:0,54
Supervivencia global (meses)	15,6	20,3	0,00003 HR:0,65

HR: Hazard Ratio. IFL: Irinotecán + 5-fluorouracilo+ Leucovorín

significativo de los fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos ni de la incidencia de proteinuria. Un 10,9% de los casos tratados con IFL + bevacizumab presentaron hipertensión arterial de más de grado 3 frente a sólo un 2,3% de los que recibieron IFL + placebo. No obstante, la hipertensión arterial pudo ser controlada adecuadamente con medicación oral.

Los resultados de este estudio suponen la confirmación de unos hallazgos previamente determinados en el diseño de un ensayo fase II randomizado, donde se estableció la dosis a utilizar de bevacizumab (5 mg/kg cada dos semanas) y su posible efecto sinérgico con 5-FU y LV en el tratamiento del cáncer colorrectal (2). Sin embargo, otro estudio fase II randomizado en pacientes con cáncer renal avanzado muestra un efecto más beneficioso para la dosis de 10 mg/kg cada dos semanas (3). Es posible que la interacción de este anticuerpo monoclonal con quimioterapia facilite su efecto a una dosis más baja de la que sería adecuada en monoterapia en otras enfermedades neoplásicas. No obstante, el tema de la dosis debe ser aclarado en estudios futuros.

Cualquier exposición pública o publicación de calidad de un ensayo clínico debe cumplir una serie de criterios establecidos por un grupo de editores e investigadores, que han sido dadas a conocer con el título de declaración "CONSORT" (4). Esta declaración incluye 22 puntos que deben ser revisados y puestos en claro a fin de que los lectores puedan comprender el diseño, desarrollo, análisis e interpretación de cualquier ensayo clínico randomizado. La tabla II resume estos 22 puntos y explica dónde deben ubicarse en la publicación. Un tratamiento estándar ha de ser validado en un ensayo randomizado, pero este, para ser considerado de una calidad suficiente, ha de cumplir de manera satisfactoria los criterios expresados en dicha declaración. Por ello un tratamiento o intervención terapéutica no ha de ser considerado estándar hasta que no se hayan reportado todos los detalles del estudio en una revista científica sometida a un sistema de revisión externa por auditores independientes. La publicación final de los resultados del estudio que estamos considerando, está todavía pendiente.

TABLA II

LISTA DE LOS 22 PUNTOS QUE DEBE INCLUIR EN SU PUBLICACIÓN CUALQUIER ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO SEGÚN LA DECLARACIÓN DE CONSORT

Título y abstract

1. ¿Cómo han sido los pacientes distribuidos a los grupos de tratamiento?

Introducción

2. Fundamentos: bases científicas y justificación del ensayo.

Métodos**Participantes**

3. Criterios de elegibilidad y localizaciones donde se recogieron los datos.

Intervenciones

4. Detalle de las intervenciones terapéuticas, cómo y dónde se hicieron.

Objetivos

5. Especificar la hipótesis de trabajo y objetivos.

Variables de evaluación

6. Determinar las variables de evaluación: primarias y secundarias. Comentar métodos para mejorar la calidad de las medidas.

Tamaño muestral

7. Cómo se determina y justificación en su caso de análisis interinos y normas para parar el estudio o alguna de las ramas.

Randomización**Generación de la secuencia**

8. Método utilizado para la generación de la secuencia de randomización, incluyendo detalles como estratificación o minimización.

Ocultamiento de la secuencia

9. Método utilizado para la puesta en marcha de la randomización (telefónica o sobres), aclarando si fue secreta hasta que se asignó cada tratamiento

Implementación

10. Quién generó la secuencia de randomización, quién reclutó a los participantes, quién asignó a los pacientes a los grupos de tratamiento.

Cegado o enmascaramiento

11. Definir si los participantes, los que administran el tratamiento o evalúan los resultados conocen el tipo de intervención que el paciente ha recibido.

Métodos estadísticos

12. Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales y secundarias, así como valoración de análisis de subgrupos o ajuste de variables.

Resultados**Flujo de participantes**

13. Detallar el flujo de participantes en el estudio a través de un diagrama, especificando el número de casos randomizados, tratados y analizados.

Reclutamiento

14. Fechas de inicio y final del reclutamiento.

Características basales

15. Datos demográficos y características basales de cada grupo.

Números analizados

16. Número de participantes (denominador) en cada grupo de análisis y si el análisis realizado es por intención de tratar. Expresar los resultados en números absolutos y no en proporciones o porcentajes.

Resultados y estimación

17. Para cada variable, ya sea primaria o secundaria, expresar en un resumen los resultados de cada grupo con una estimación del intervalo de confianza al 95%.

Análisis ancilar

18. Indicar si los análisis por subgrupos son exploratorios o ya estaban previstos en el diseño inicial.

Acontecimientos adversos

19. Detallar los efectos tóxicos de cada intervención terapéutica.

Discusión**Interpretación**

20. Interpretación de los resultados teniendo en cuenta la hipótesis del estudio, causas de posibles sesgos o imprecisiones, así como los peligros derivados de los análisis múltiples o de subgrupos.

Generalización

21. Validez externa de los hallazgos del estudio.

Evidencia general

22. Interpretación de los resultados en el marco conceptual de conocimientos actuales de la enfermedad.

Por otra parte, una de las dificultades que impiden que la adición de bevacizumab al tratamiento con quimioterapia del cáncer colorrectal avanzado sea considerada como estándar, es el esquema terapéutico elegido en la rama control. IFL era en los EE.UU. un tratamiento estándar en el momento del diseño del estudio, pero en la actualidad IFL es inferior al esquema FOLFOX4, según los resultados del estudio intergrupo americano (5). Tampoco en Europa los esquemas como IFL, que no consideran un tratamiento de 5-FU en perfusión continua, han sido aceptados como estándar. Parece muy claro que la adición de bevacizumab puede afectar favorablemente a los pacientes con cáncer de colon avanzado que reciben quimioterapia paliativa con IFL. La cuestión acerca de la extensión del beneficio a pacientes tratados con otros esquemas de quimioterapia como

FOLFOX4 o FOLFIRI, o incluso con combinaciones con fluoropirimidinas orales ha de ser estudiada en ensayos clínicos randomizados, diseñados con este objetivo.

Con los resultados de este estudio se pone en evidencia que los aspectos relacionados con la angiogénesis tienen un interés notable en la terapéutica antitumoral (6-8). El desarrollo de terapéuticas basadas en la inhibición de la angiogénesis puede abrir un camino nuevo dentro del concepto de estrategia frente a dianas específicas. Los resultados de la adición a IFL de bevacizumab en ningún modo cierran un capítulo, sino que abren un futuro lleno de posibilidades y sirven de estímulo a una de las actividades más comprometidas de la Oncología Médica: la participación en la investigación clínica como garantía de progreso y de futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, leucovorín) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 3646.
2. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II randomized trials comparing Bevacizumab plus Fluorouracil (FU) /Leucovorín (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
3. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A Randomized trial of Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 427-34.
4. Moher D, Schultz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-4.
5. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized trial of fluorouracil plus leucovorín, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 16-23.
6. Gordon MS. Vascular endothelial growth factors a target for antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (Supl. 1): 45s-46s.
7. Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3906-27.
8. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-80.

Lugar de la hormonoterapia

R. M. PÉREZ CARRIÓN

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

Está establecido que, al menos un 30% de todos los carcinomas de mama son estrógeno-dependientes y demuestran una regresión con la privación hormonal. Con la disponibilidad de los receptores hormonales se puede seleccionar con una alta probabilidad de respuestas a las manipulaciones hormonales. Los RE y RPg son los factores predictivos más importantes para el tratamiento hormonal en el tumor primario y en el metastásico. De hecho, son los únicos marcadores tumorales pronósticos y predictivos recomendados para uso clínico rutinario en el cáncer de mama por el panel de marcadores tumorales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica. Las pacientes cuyos tumores expresan estos receptores hormonales, responden más a menudo y tienen mayor supervivencia libre de enfermedad y global cuando se aplican tratamientos hormonales. Históricamente, estos receptores hormonales se han medido utilizando test bioquímicos que no son capaces de demostrar las diferencias en la composición de las muestras, así como una baja celularidad tumoral o células benignas contaminantes que puedan ser RE positivas. El desarrollo de anticuerpos altamente específicos y técnicas de Inmunohistoquímica para localizar RE ha demostrado una tecnología alternativa para evaluar los RE y RPg. Muchos hospitales y laboratorios han convertido ya a técnicas de inmunohistoquímica sus piezas de archivo usando diversas metodologías y, muchos de ellos, han escogido arbitrariamente del 10 al 20% de células tumorales como su punto de corte para definir la positividad de los RE. Sin embargo, un reciente estudio sugiere que pacientes cuyos tumores contienen menos del 1% de células débilmente positivas han mejorado significativamente la SLE y la SG cuando han sido sometidas a tratamiento con tamoxifeno. Las pacientes con ambos RE (+) tienen un 5% - 60% de probabilidad de respuesta, mientras que en aquellas que sólo tienen uno de ellos positivo, la posibilidad de respuesta es menor. Las pacientes que tienen ambos RE(-) tienen menos de un 5-10% de posibilidad de respuesta.

Se han propuesto otros marcadores tumorales como factores predictivos potenciales, que incluyen: factores reguladores de estrógenos (pS2), factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, Her 2/ neu, factor de crecimiento de transformación), marcadores de proliferación (fracción fase - S, Ki 67 / M1 B1, PCNA, TLI)

y factores de metástasis (nPA, PAI - 1). Con cada uno de estos marcadores se han publicado resultados positivos, pero se precisan más estudios antes de considerar a cualquiera de ellos como un factor predictivo validado.

La capacidad pronóstica y predictiva de los RH es un hecho conocido desde hace varios años, sin embargo se desconocía que la estructura del receptor estrogénico pudiera expresarse en dos diferentes receptores: alfa y beta, demostrado por los investigadores del Baylor College of Medicine de Houston que, tras generar un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína beta ER, han podido constatar su presencia en un estudio inmunohistoquímico de una muestra retrospectiva de más de 240 especímenes. También están realizando un estudio de correlación con factores pronósticos clásicos que permite demostrar una actividad biológica diferenciable entre ambos receptores, aunque hasta el momento no se ha constatado capacidad predictiva del receptor estrogénico beta frente a los antiestrógenos.

Otros factores predictivos de hormonodependencia son clínicos, expuestos en la figura 1 en un metaanálisis

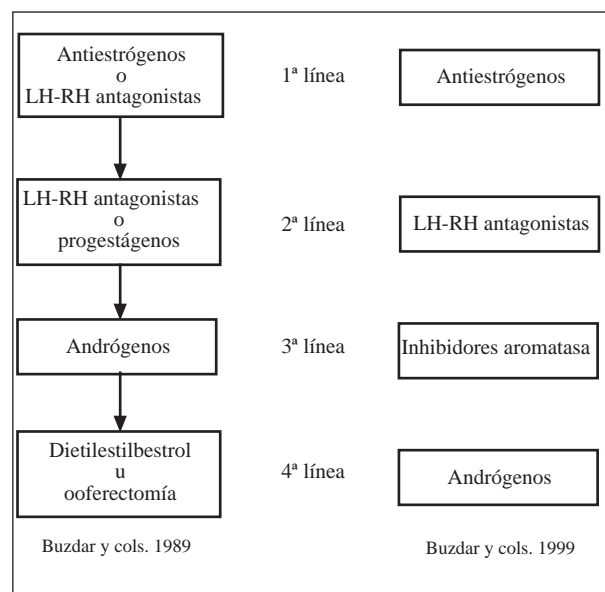


Fig. 1. Esquema hormonoterapia premenopausia.

sis, donde las localizaciones metastásicas de partes blandas y óseas, así como la presencia de una sola localización metastásica tienen mejor respuesta clínica y mayor supervivencia.

HORMONOTERAPIA DEL CARCINOMA METASTÁSICO DE MAMA. EVOLUCIÓN DE PAUTAS HORMONALES DE TRATAMIENTO

En la figura 2 se exponen las pautas de tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas y su evolución en los últimos 10 años.

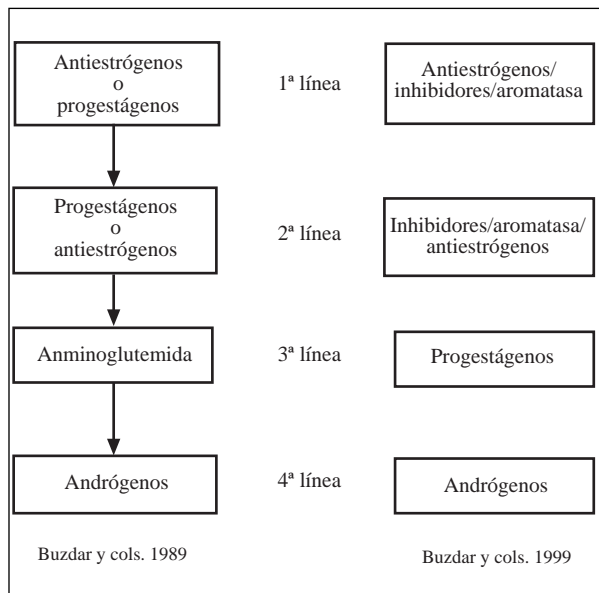


Fig. 2. Esquema hormonoterapia postmenopausia.

En las enfermas premenopáusicas, después del TAM, o asociado a él (bloqueo completo), la supresión de la función ovárica es de vital importancia. Esta acción se puede obtener con agonistas, hormonas luteinizantes o por castración quirúrgica. En ensayos comparativos, la eficacia de los agonistas es similar a la castración quirúrgica. Como vemos en la figura 2, posterior a la castración, los IA han demostrado en los últimos años que pueden tener alguna utilidad en las pacientes premenopáusicas.

En las mujeres postmenopáusicas, la producción corticosteroidea del ovario disminuye con la edad, y la producción de estrógenos viene de los tejidos periféricos, como el tejido adiposo y la glándula adrenal, donde la androstediona se convierte en estrona y después en estriol. La conversión periférica la realiza la aromatasa, la cual cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos. En suma, los tejidos periféricos son la mayor fuente de estrógenos en estas pacientes (2/3 de los tumores tienen actividad de la aromatasa). Por ello, la inhibición de la aromatasa es más que probable que produzca un

bloqueo estrogénico “completo”, más que la extirpación de glándulas endocrinas.

Los inhibidores de la aromatasa se han hecho rápidamente con la 2ª línea de elección para enfermas postmenopáusicas con carcinoma metastásico de mama que progresan o recurren durante el tratamiento con tamoxifeno y, más recientemente, con la primera línea, desplazando incluso al tamoxifeno (Tabla I).

TABLA I
NUEVOS ANTIESTRÓGENOS

<i>Análogos triphenylethylenos</i>	Toremifeno Raloxifeno Droloxifeno TAT - 59 Idoxifeno
<i>Nuevas estructuras</i>	Benzpyrans SERM III Benzpyrans 57050 Faslodex, ICI 182780

Recientemente se han publicado dos estudios multicéntricos en los que se compara la eficacia del anastrozol frente al tamoxifeno como primera línea hormonal en pacientes postmenopáusicas, con enfermedad avanzada. En ambos se constata una discreta mejoría en cuanto a los parámetros de eficacia con el uso del inhibidor de la aromatasa.

En un ensayo multicéntrico a nivel internacional, se ha demostrado que el letrozol tiene una eficacia significativamente superior a la del tamoxifeno como 1ª línea en casos avanzados, potencialmente hormonosensibles, objetivado por una tasa de respuestas y un tiempo a la progresión más largo.

El ensayo realizado con letrozol versus tamoxifeno preoperatorios, arroja un índice de respuestas significativamente superior para el inhibidor de la aromatasa, lo cual permitió un mayor número de tratamientos conservadores (Tabla II).

Estos resultados nos hacen reflexionar acerca de la posibilidad de modificar el orden de utilización de hor-

TABLA II
INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Clasificación inhibidores de la aromatasa por generación	INHIBIDORES DE LA AROMATASA	
	No esteroideos	Esteroides
Primera	Aminoglutetimida	—
Segunda	Fadrozole	Formestane
Tercera	Anastrozole Letrozole Vorzole	Examestano

monas en las pacientes postmenopáusicas, en el sentido de priorizar los inhibidores de la aromatasas 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 aromatasas son selectivos y no interfieren con otros ensayos, como el P450 citocromo; por ello, las pacientes no requieren terapia sustitutiva corticoidea durante un estrés 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 medroxiprogesterona. 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.

De los nuevos antiestrógenos 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.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

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: 104-7, 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 aromatasas no esteroideos de tercera generación: revisión de sus beneficios clínicos en el tratamiento hormonal de segunda línea del cáncer de mama avanzado. *Annals of Oncology* 1999; Vol 8 n° 6: 595-603.
7. Pérez Carrión R, Alberola V, Calabresi F, et al. Comparison 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): s19 – s24.
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. MD Options for treatment of metastatic breast cancer. ASCO 1999. Educational Book.
10. Buzdar Aman U. MD Endocrine Therapy for metastatic breast cancer. ASCO 1999. Educational Book.

Quimioterapia oral en el cáncer de mama avanzado

A. BARNADAS MOLINS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Badalona. Barcelona

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino en nuestro medio. A pesar de que un gran número de mujeres son diagnosticadas con una neoplasia en una etapa muy temprana de su enfermedad y por tanto con buen pronóstico, una proporción no desdeñable de pacientes presentan, a lo largo del tiempo, diseminación de su enfermedad.

El cáncer de mama diseminado, por desgracia, no es aún curable y el tratamiento tiene como objetivo básico la paliación de los síntomas y, si es posible, alargar la supervivencia.

La quimioterapia es uno de los instrumentos básicos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Existe una amplia diversidad de esquemas, tanto en régimen de monoterapia como en combinación, bien sea de forma simultánea o secuencial. La mayor parte de fármacos empleados son de administración parenteral endovenosa (1,2).

La utilización de la vía oral para administrar citostáticos es una alternativa a contemplar, no sólo para evitar los problemas derivados de las dificultades de acceso venoso con el riesgo de extravasación, sino también porque comporta una mejor aceptación por parte de las enfermas y, por último, conlleva un ahorro en el consumo de recursos sanitarios al no precisar tantas visitas hospitalarias (1,2).

A pesar de que en los últimos años ha existido un notable esfuerzo para encontrar nuevos fármacos, la oferta de tratamiento por vía oral es limitada. Sin embargo, disponemos de algunos citostáticos que se pueden utilizar por esta vía, entre los que debemos citar: la ciclofosfamida, el etopósido, la idarubicina, la capecitabina y otras fluororopirimidinas y, la vinorelbina oral. Con los dos primeros fármacos se ha descrito una gran variabilidad en la distribución del fármaco.

CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es un agente alquilante que ha demostrado tener una actividad sinérgica con el 5-fluorouracilo en el cáncer de mama avanzado y temprano. La ciclofosfamida es capaz de regular la expresión de la timidina fosforilasa aumentando la actividad antitumoral de doxifluridina (5'DFUR) (3). En régimen de

monoterapia se ha objetivado una actividad antitumoral destacable, con una mediana de índice de respuesta objetiva cercana al 30%. Sin embargo, la combinación de ciclofosfamida con otros citostáticos ha suscitado un mayor interés al haberse objetivado un efecto superior (4). La posibilidad de su administración por vía oral ha sugerido su papel en esquemas de tratamiento exclusivo por esta vía

ETOPÓSIDO

El etopósido es un inhibidor de la topoisomerasa II que ha demostrado tener una gran actividad en diferentes neoplasias, pero su papel ha sido poco explorado en el cáncer de mama (4). Este fármaco puede ser administrado por vía oral y su dosis habitual en monoterapia acostumbra a ser del doble que la administración parenteral. Se ha observado una sinergia entre este fármaco y otros citostáticos como son el cisplatino, el carboplatino, la vincristina y el 5-fluorouracilo.

En el caso del cáncer de mama se han efectuado diferentes estudios fase II que demuestran tener un perfil de actividad antitumoral interesante. Pero aún falta un largo camino a recorrer para poder posicionar el VP-16, en el lugar que se merece.

IDARUBICINA

La idarubicina es una antraciclina que se absorbe por vía oral y se metaboliza a idarubicinol que mantiene su actividad antitumoral produciendo roturas de la cadena del DNA en las células tumorales. Los estudios fase II demostraron un índice de respuesta del 36% cuando se administraba en régimen de monoterapia, con una tolerancia aceptable y con una baja incidencia de eventos cardíacos (5). Sin embargo, en un estudio comparativo con adriamicina, la idarubicina demostró tener un menor nivel de actividad antitumoral (6). La posibilidad de combinación con otros fármacos administrados por vía oral, como por ejemplo la prednimustina o la ciclofosfamida, permitió elaborar diferentes estudios que intentaban explorar el papel de diversas combinaciones

de tratamiento con un nivel de actividad interesante (7,8), si bien el perfil citolítico es inferior al que presentan las combinaciones actuales con taxanos.

CAPECITABINA

La capecitabina es una fluoropirimidina oral que tiene una farmacocinética diferente a la del 5-fluorouracilo. Se absorbe de forma intacta en el tubo digestivo y en el hígado se metaboliza mediante la carboxilesterasa a 5'-desoxi-5-fluorocitidina y, posteriormente a 5'-desoxifluorouridina, gracias al efecto de la citidina desaminasa existente tanto en el hígado como en el tejido tumoral; finalmente se convierte en 5-FU, mediante la timidín fosforilasa. Los estudios farmacocinéticos con este fármaco han sugerido que la administración de capecitabina permite alcanzar niveles plasmáticos de 5-FU comparables a los que se obtienen durante una infusión continua (9). Por otra parte, los estudios iniciales fase I propusieron que la dosis óptima de capecitabina era de 1.250 mg/m²/12 horas durante 14 días, administrándose los ciclos cada 21 días (10). Los estudios fase II efectuados con este fármaco en régimen de monoterapia en segunda línea han permitido observar una tasa de respuesta que oscila entre el 20-24% con una media de duración de la respuesta de 9 meses, mientras que el tiempo libre de progresión fue de tres meses (11). El tratamiento acostumbra a ser bien tolerado, pero con cierta frecuencia se pueden presentar efectos secundarios de náuseas, diarreas y el síndrome de mano-pie.

Hace dos años se comunicaron los resultados de un estudio fase II aleatorizado entre capecitabina en monoterapia y poliquimioterapia con el esquema CMF (12). Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto una superioridad de capecitabina respecto a la combinación de quimioterapia, tanto en índice de remisión objetiva (30 *versus* a 16%, respectivamente) como en la supervivencia con una diferencia de cuatro meses en comparación con el esquema CMF. A pesar de que este estudio no estaba diseñado como un estudio aleatorizado fase III, es cierto que capecitabina presentó un perfil de actividad superior a una poliquimioterapia considerada de referencia.

Los estudios fase II de tratamiento combinado con taxanos y vinorelbina han puesto de manifiesto que las combinaciones de dos o más fármacos tenían un perfil de actividad elevado, a pesar de tener que reducir la dosis de capecitabina y utilizarla a dosis de 825 mg/m²/12 horas. La asociación con paclitaxel permitió observar un índice de remisión objetiva del 51%, y en 15% de los casos se detectó una remisión completa. La mediana del tiempo a la progresión y de la supervivencia global fue 10,7 y 25,7 meses, respectivamente (13). Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado fase III en el que se comparaba docetaxel en monoterapia o bien la combinación de docetaxel-capecitabina. Los resultados globales observaron que la combinación de quimioterapia era superior a la monoterapia (42% rama de combinación y 30% en el brazo de monoterapia). La mediana del tiempo a la

progresión fue de 6,1 meses en comparación a los 4,2 meses de los pacientes aleatorizados a docetaxel en monoterapia (14). A pesar del incremento de la actividad antitumoral también se objetivó un aumento de los efectos secundarios del tratamiento.

La combinación de capecitabina y vinorelbina endovenosa también ha sido explorada con resultados alentadores. En efecto, un estudio fase II permitió observar que esta combinación obtenía un índice de remisión cercano al 41% y una mediana del tiempo a la progresión de unos cinco meses (15). Recientemente se han comunicado nuevos resultados con una combinación de capecitabina y ciclofosfamida con un perfil de actividad superponible a la de otras combinaciones (16).

Por último, se han efectuado diferentes estudios con algunos agentes biológicos. Entre ellos debemos citar a bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial. La combinación de bevacizumab con otras moléculas como puede ser la capecitabina u otras vincas administradas vía oral ha permitido observar un efecto sinérgico entre ambas sustancias (17).

VINORELBINA

La vinorelbina oral es una nueva formulación de la vinorelbina con una aceptable tolerancia y un perfil de actividad parecido a la formulación endovenosa. La biodisponibilidad del fármaco es del 40% y no parece existir una gran variabilidad entre diferentes individuos. Se ha observado una relación estrecha entre los niveles plasmáticos del fármaco y el riesgo de aparición de toxicidad medular, no obstante este riesgo no parece estar asociado con la forma de administración. Se ha establecido una equivalencia entre las dosis de este fármaco administrado por vía endovenosa u oral, así la dosis de vinorelbina oral de 80 mg/m² es equivalente a la dosis endovenosa de 25 mg/m²; la dosis de vinorelbina oral de 60 mg/m² se ha establecido como equivalente a la de 25 mg/m² (18). El índice de respuesta observado en un estudio fase II fue del 36% (19), si bien debe reconocerse que la mayor parte de las enfermas tenían tres localizaciones de metástasis y muchas de ellas con afectación visceral múltiple. La incidencia de los efectos adversos fue similar que para la formulación endovenosa. Desde hace algunos años se ha venido explorando de forma sistemática la asociación de la vinorelbina oral con otros fármacos como los taxanos o la capecitabina.

CONCLUSIONES

La administración de quimioterapia por vía oral es una alternativa útil y eficaz en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, en especial en la segunda línea de tratamiento. Las ventajas de su utilización radican en tres vertientes: por una parte, el menor riesgo de aparición de efectos adversos, por otra parte, en un mejor cumplimiento y calidad de vida y, finalmente

en una menor dependencia y consumo de recursos sanitarios. Por esta razón, es necesario explorar otras pautas de combinación de este tipo de terapia para así poder ofrecer una adecuada paliación en aquellas pacientes que lo precisen. La tolerancia de los medicamentos que tienen una formulación por vía oral acostumbra a ser mejor en comparación con la terapia

endovenosa, si bien en algunas enfermas, los efectos secundarios pueden ser severos, como es el caso del síndrome de eritro-disestesia palmo-plantar o las diarreas. Es de esperar que en un futuro no lejano sea posible la combinación de la quimioterapia oral con agentes biológicos, porque ello puede permitir una sinergia entre distintas alternativas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffin L. On the receiving end V: patient perceptions on the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7: 189-95.
2. Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
3. Endo M, Shinbori N, Fukace Y, et al. Induction of thymidine phosphorilase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5'-deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 1999; 83: 127-34.
4. Kardinal CG, Cole JT. Chemotherapy of breast cancer. En: Perry MC, ed. *The chemotherapy Source Book*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p. 647-89.
5. Bastholt L, Dalmark M. Phase II study of idarubicin given orally in the treatment of anthracycline-naive advanced breast cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 451-4.
6. López M, Contegiacomo A, Vici P, et al. A prospective randomized trial of doxorubicin versus idarubicin in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 2431-6.
7. Barnadas A, Mendiola C, Casado A, et al. Combination of oral idarubicin and prednimustine in advanced breast cancer: a phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 312-5.
8. Kurtz JE, Deplanghe G, Borel C, et al. Dose-finding of oral idarubicin and cyclophosphamide first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 229-30.
9. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-802.
10. Mackean M, Planting 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 breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2977-85.
11. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
12. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized open-label, phase II trial of oral capecitabine versus a reference arm of i.v. CMF as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.
13. Talbot DC, Moiseyenko V, VanBelle S, et al. Randomized, phase II trial comparing oral capecitabine with paclitaxel in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002; 86: 1367-72.
14. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline. Pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trials results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23.
15. Welt A, von Minckwitz G, Borquez D, et al. Phase I study of capecitabine in combination with vinorelbine in pretreated patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (Supl. 1): S90.
16. Sledge G, Miller KD, Novotny W, et al. Phase II trial of single-agent recombinant human VEGF in patients with relapsed metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 23 (abstr.): 5C.
17. Yoshimoto M, Tada K, Tokudome N, et al. The potential for oral combination chemotherapy of 5'-deoxy-5-fluorouridine, a 5-FU prodrug, and cyclophosphamide for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1627-32.
18. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643-9.
19. Freyer G, Delozier T, Lichinester M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35-40.

Combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-HER2

J. M. LÓPEZ VEGA

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

HER2 Y TRASTUZUMAB

Las células normales poseen 2 alelos del gen *c-erbB-2/neu* en el cromosoma 17q, pero aproximadamente 1 de cada 4 carcinomas mamarios exhibe una amplificación de dicho gen. La consecuencia es una extremada riqueza de la proteína p185/HER2 (*Human EGF Receptor 2*) en la superficie celular. Existen varios métodos para demostrar la amplificación génica o su correlato, que es la sobreexpresión de la proteína (1), pero se admite que los carcinomas HER2 "positivos" entrañan mal pronóstico. En parte, esto refleja que dichos tumores suelen mostrar rasgos histopatológicos y cinéticos desfavorables: ganglios positivos, alta fracción de células en fase S, alto grado nuclear, mutaciones de p53 y ausencia de receptores hormonales. No obstante, es probable que la sobreexpresión de HER2 sea un factor intrínsecamente peyorativo, pues su activación suscita cascadas de señales por las vías de *Ras/MAPK*, *PI3K/Akt* y *Jak/STAT*, entre otras, y esto altera las funciones de proliferación celular, apoptosis, adhesión, motilidad y angiogénesis (2). Hoy por hoy, sólo podemos atacar a la proteína HER2 con trastuzumab, un anticuerpo recombinante humanizado cuyo mecanismo de acción no se ha esclarecido del todo, aunque se sabe que disminuye la cuantía de HER2 en la membrana celular, interrumpe la señalización de las rutas de kinasas gobernadas por HER2, induce complejos p27/Cdk2 que detienen el ciclo celular en G1, inhibe la angiogénesis y estimula la inmunidad celular dependiente de anticuerpos (3).

TRASTUZUMAB EN SOLITARIO

En pauta semanal (carga de 4 mg/kg → mantenimiento con 2 mg/kg/semana) mostró actividad en 222 mujeres ya tratadas con una o dos líneas de quimioterapia (4). Un comité externo identificó 8 RC y 26 RP, con una tasa de respuesta objetiva del 15% (análisis por intención de tratar, IC 95%: 11-21%). Las medianas de duración de la respuesta y de supervivencia fueron 9,1 y 13 meses, respectivamente. Cerca del 40% de las pacientes aquejaron algún secundarismo: lo más habitual fue un cuadro liviano de febrícula y escalofríos

durante las primeras infusiones, pero se produjo disfunción cardíaca en el 4,7% de los casos.

También como agente único, pero ahora *en primera línea*, trastuzumab se reveló activo en un ensayo con 114 pacientes. Se enfrentaron dos esquemas, uno igual al anterior, y otro con dosis doble: 8 mg/kg de carga y 4 mg/kg/semana (5). Hubo 7 RC y 23 RP, con una tasa de respuesta del 26% (IC 95%: 18-34%), sin que el nivel de dosis fuera relevante. Sólo respondieron las pacientes con IHQ 3+, en contraste con las IHQ 2+ (35% frente a 0%), y también el beneficio clínico se restringió sustancialmente a las primeras: 48% frente a 7%. En las pacientes estudiadas con FISH los datos fueron similares: 34% de respuestas en los tumores FISH+ y sólo 7% con FISH negativo. En algo más de la mitad de las pacientes que respondieron o se estabilizaron con trastuzumab, la terapia se mantuvo sin progresión durante más de 1 año. La única toxicidad preocupante, a saber la cardiotoxicidad, ocurrió en el 2% de los casos.

Hasta aquí se coligen varias limitaciones del trastuzumab en monoterapia. Una es la incomodidad clínica de las infusiones semanales, lo que puede solventarse con infusiones de 6 mg/kg cada 3 semanas, que son cinética y toxicológicamente apropiadas (6). Pero la limitación principal es de actividad: trastuzumab no puede ofrecerse al grueso de los cánceres de mama, y en la fracción tratable obtendremos no más de 30% de respuestas en primera línea ni más de un 15% en pacientes ya expuestas a quimioterapia.

TRASTUZUMAB JUNTO CON QUIMIOTERAPIA

PRIMEROS DATOS

Experimentalmente, trastuzumab ve incrementada su actividad casi con cualquier citostático (7): hay una sinergia más clara con cis/carboplatino, docetaxel y vinorelbina, y un efecto aditivo al combinarlo con antraciclinas y paclitaxel. Sin embargo, los primeros datos clínicos provienen del ensayo H0648g, donde se tratan aleatoriamente 234 pacientes sólo con quimioterapia (AC/EC o Taxol) y 235 pacientes con quimioterapia más trastuzumab (8). El ensayo se compone de 2 grupos de *primera línea*, uno con AC/EC (n = 138) y otro con

AC/EC más trastuzumab (n = 143), y otros 2 grupos de segunda línea, de pacientes tratadas previamente con antraciclinas, uno con paclitaxel en monoterapia (n = 96) y otro con paclitaxel más trastuzumab (n = 92). En general, la adición del anticuerpo proporcionó un mayor tiempo hasta la progresión, de 4,6 a 7,4 meses ($p < 0,001$), una mayor tasa de respuesta (50 frente a 32%, $p < 0,001$), una mayor duración de la respuesta, de 6 a 9 meses, también significativa, y por último una menor mortalidad: la supervivencia se incrementó en promedio de 20 a 25 meses ($p = 0,01$). Compartieron tales beneficios tanto AC/EC como paclitaxel, pero en ambos casos a costa de un incremento de la toxicidad. Curiosamente, se produjeron más efectos adversos de tipo mucositis, neutropenia, etc., pero lo más preocupante fue el riesgo de disfunción miocárdica intensa. Con Taxol sólo fue del 1%, pero al añadir trastuzumab se elevó al 13%; y en el caso de las antraciclinas pasó del 8% con quimioterapia sola al 27% con la combinación de AC/EC y trastuzumab.

ANTRACICLINAS

La patogenia de la miocardiopatía por antraciclinas/trastuzumab es oscura. El cardiomiocito sano no sobre-expresa HER2, pero es posible que necesite pequeñas cantidades de la proteína para reparar daños, y que las antraciclinas lesionen precisamente la vía HER2, abonando el terreno para un daño subsecuente con trastuzumab (9). Quizás esto aconseje no combinar antraciclinas convencionales con trastuzumab y aguardar a que confirme la seguridad de las formas liposomales, pero es provocativo un estudio reciente con adriamicina, Taxol y trastuzumab, en el que el anticuerpo se combinaba desde el principio con AT, o bien se demoraba hasta que hubiesen finalizado 3 ciclos de adriamicina (10). Se observó una reducción similar (y reversible) de la fracción de eyección ventricular en ambas secuencias terapéuticas, sin episodios de fallo congestivo, por lo que tal vez la dosis acumulada de adriamicina, o la concurrencia de otros daños miocárdicos, sean más relevantes que su mera combinación con trastuzumab, el cual por otro lado no modifica la farmacocinética de las antraciclinas (11).

TAXANOS

Inusualmente, la combinación de paclitaxel con trastuzumab en 2ª línea se apoya desde el principio en un ensayo fase III (H0648g), y las "ratificaciones" han sido posteriores, en el terreno experimental (12) y en ensayos clínicos fase II. Paclitaxel y trastuzumab aplicados igualmente en pauta semanal, en pacientes muy avanzadas, arrojan tasas de respuesta superiores al 60%, con buena tolerancia durante varios meses y bajo riesgo de cardiopatía (13,14). Datos similares se observan si los fármacos se administran cada 3 semanas (15). La buena compañía de ambos fármacos les ha llevado incluso a la terapia neoadyuvante, como primera línea frente a

tumores en estadio II y III con distintos grados de expresión de HER2, ratificándose una elevada actividad (18% de respuestas completas patológicas) y una excelente tolerancia (16).

Las combinaciones de trastuzumab con docetaxel han seguido un camino inverso. Se empezó con ensayos fase II de docetaxel en pauta semanal (17) o trisemanal (18), predominando las pacientes ya tratadas con varias líneas de quimioterapia, y se mostró que la combinación es activa y bien tolerada, en particular desde el punto de vista cardiológico. Pero ofrece más contundencia el ensayo fase II aleatorizado de nombre M77001, que reproduce en el mismo número de pacientes (n = 188, repartidas por igual entre docetaxel solo o docetaxel más trastuzumab) pero en primera línea el diseño del ensayo H0648g con paclitaxel. La combinación duplica el número de respuestas y prolonga en 4 meses el tiempo a la progresión y en 9 meses la supervivencia, con un discreto aumento de las toxicidades habituales del docetaxel (en particular, la neutropenia), pero con excelente perfil de seguridad cardiológica (19). Este ensayo suscita la duda de cuándo introducir el trastuzumab: si en combinación desde el principio -por el éxito del brazo experimental, así diseñado-, o si se puede demorar el trastuzumab hasta que haya indicios de progresión; esta posibilidad, básicamente con implicaciones económicas, se apoya en que la supervivencia de las pacientes aleatorizadas a recibir docetaxel solo, al recibir posteriormente trastuzumab, se aproxima mucho a las que recibieron la combinación de entrada.

PLATINOS

A raíz de comprobarse la citotoxicidad sinérgica del platino y el trastuzumab en pacientes con sobre-expresión de HER2 (20), se han impulsado las tripletas TCH: taxano -mayor experiencia con docetaxel-, cis/carboplatino -siendo más activo aparentemente el primero- y herceptin. Si bien los datos se pueden considerar preliminares (21), en pacientes seleccionadas por FISH la tasa de respuesta oscila del 64 al 86% y el tiempo a la progresión lo hace de 12 a 17 meses, con una toxicidad aceptable, lo que ha impulsado el estudio de la tripleta en adyuvancia. Con estos tratamientos, surge la duda de la mejor pauta de administración, si con todos los fármacos en pauta semanal, o administrándolos cada 3 semanas; con paclitaxel y carboplatino existen datos preliminares que sugieren que las pautas semanales son más y menos neutropenizantes (22).

OTROS CISTOSTÁTICOS

La marcada sinergia experimental de la *vinorelbina* con trastuzumab se ha ratificado clínicamente en primera línea, en varios estudios que incluían pacientes con extensa afectación visceral (23-25). Con ambos fármacos administrados de forma semanal -la vinorelbina a dosis de 30 mg/m²/semana-, la tasa de respuesta va del 60 al 80%, con una toxicidad prácticamente restringida

a neutropenia, sin efectos cardiacos notables. Curiosamente, esta combinación puede proporcionar respuestas incluso cuando previamente habían fracasado el trastuzumab y los taxanos (26). Más aún, la combinación reduciendo dosis de vinorelbina a 25 mg/m² se ha ensayado con éxito en el escenario neoadyuvante: después de 12 dosis de ambos fármacos, en 28 pacientes con estadios II y III, se observó una tasa de respuesta patológica completa del 29% (27).

Los datos con gemcitabina son aún más inmaduros

(28,29), pero todo apunta a una actividad interesante, tanto de la combinación Gem/Herceptin -con la gemcitabina en los días 1 y 8, en ciclos de 3 semanas, y el trastuzumab en la forma semanal usual-, como de la tripleta añadiendo Taxol: en primera línea esa combinación proporciona por encima del 70% de respuestas y alrededor de 11 meses de tiempo hasta la progresión.

Sin insistir en datos aún muy incipientes sobre otras combinaciones, por ejemplo con capecitabina, el lector es remitido a una revisión muy reciente (30).

BIBLIOGRAFÍA

1. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3095-105 (comentario y réplica en págs. 4607-9).
2. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. *Oncologist* 2003; 8: 307-25.
3. Albanell J, Codony J, Rovira A, et al. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532: 253-68.
4. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48.
5. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
6. Baselga J, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, et al. *Breast* 2003; 12 (Supl. 1): S41.
7. Pegram MD, Lopez A, Konecny G, Slamon DJ. *Semin Oncol* 2000; 27 (Supl. 11): 21-5 (discusión 92-100).
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92 (comentarios en 345: 995-7).
9. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. *Nat Med* 2002; 8: 459-65.
10. Bianchi G, Albanell J, Eiermann W, et al. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5944-51.
11. Lunardi G, Vannozzi MO, Bighin C, et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 1222-6.
12. Klos KS, Zhou X, Lee S, et al. *Cancer* 2003; 98: 1377-85.
13. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
14. Christodoulou C, Klouvas G, Pateli A, et al. *Anticancer Res* 2003; 23: 737-44.
15. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3965-71 (comentario en pp 3900-1).
16. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 46-53.
17. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-8.
18. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, et al. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(1):95-7.
19. Extra JM, Cognetti F, Chan S, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Supl. 1): S47-8 (# 217).
20. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659-71.
21. Crown J, Pegram M. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 (Supl.1): 11-18.
22. Rowland KM, Suman VJ, Ingle JN, et al. *Proc ASCO* 2003, # 31.
23. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. *Oncologist* 2002; 7: 410-7.
24. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889-95.
25. Chan A, Untch M, Petruzella L, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Supl. 1): S48 (# 219).
26. Suzuki Y, Tokuda Y, Saito Y, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 514-7.
27. Harris L, Burstein HJ, Gelman R, et al. *Proc ASCO* 2003, # 86.
28. O'shaughnessy J. *Semin Oncol* 2003; 30 (Supl. 3): 22-6.
29. Sledge GW Jr. *Semin Oncol* 2003; 30 (Supl.3): 19-21.
30. Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 81-96.

Papel de las antraciclinas liposomiales en el tratamiento del cáncer de mama

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Las antraciclinas son los fármacos citotóxicos de más amplia distribución y uso en el tratamiento del cáncer de mama. Sus perfiles de actividad y toxicidad han sido extensamente estudiados a lo largo de las últimas tres décadas. El primero de ellos, la adriamicina, también conocida como doxorubicina, continúa siendo el fármaco de referencia, a pesar del desarrollo e introducción de diversos análogos antraciclínicos.

Es en el perfil de toxicidad y no en su eficacia donde reside la principal diferenciación de estos fármacos. La toxicidad aguda limitante de dosis para todas ellas es hematológica, siendo autolimitada y manejable. Además, las diferencias en la incidencia de otras toxicidades agudas (mucositis, estomatitis, diarrea o alopecia) parece justificada por las diversas dosis equivalentes entre las antraciclinas. La principal toxicidad limitante de uso, que es común a todas las antraciclinas, es la miocardiopatía y riesgo de consiguiente insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El riesgo clásicamente estimado de ICC con adriamicina es del 2% tras dosis acumuladas de 450 – 500 mg/m²; aunque estudios recientes afirman que este riesgo ha sido subestimado por años, siendo la incidencia de eventos cardíacos a dichas dosis del 8%. En cáncer de mama, la cardiotoxicidad de la adriamicina se ha visto potenciada por otros fármacos con un efecto potencial sobre el miocardio; Tanto con herceptin[®], anticuerpo monoclonal frente a HER-2; como con paclitaxel[®], se ha observado un dramático aumento de eventos cardíacos severos. Una consecuencia de este fenómeno, es la contraindicación en el uso de antraciclinas convencionales con herceptin.

La encapsulación de los fármacos en liposomas, modifica las propiedades farmacocinéticas y de biodistribución de los fármacos encapsulados. La naturaleza y grado de modificación dependen de los lípidos utilizados (longitud y carga eléctrica), del tamaño total y de la proporción de lípidos. El objetivo principal de la encapsulación de doxorubicina en liposomas ha sido la reducción de la toxicidad cardíaca. Así, la formulación liposómica impide una distribución de adriamicina en tejidos con capilares estrechos (músculo cardíaco y tracto gastrointestinal), acumulándose en tejidos ricos en células del sistema fagocitario mononuclear (SFM). La mayor acumulación del fármaco en tejido tumoral

siendo menor en órganos sensibles, permite mejorar el índice terapéutico de este.

Dos son las adriamicinas liposómicas actualmente aprobadas para el tratamiento del cáncer de mama; el Myocet[®], que utiliza fosfatidilcolina de huevo y colesterol como transportadores; y el Caelix[®], que introduce fosfatidiletanolamina pegilada (PEG), fosfatidilcolina de soja hidrogenada y colesterol.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON ADRIAMICINA NO PEGILADA (MYOCET[®])

La dosis máxima tolerada de myocet (M) en administración cada 3 semanas es de 90 mg/m²; siendo la toxicidad hematológica (leucopenia) la limitante de dosis. A dosis superiores, 105 a 120 mg/m², con soporte de factores (G-CSF), aparece la trombopenia como limitante de dosis. En administración semanal, las dosis de 30 mg/m² fue limitante de dosis por leucopenia.

Los estudios en combinación con otros citotóxicos están en su mayor parte todavía en curso, aunque no se observa una toxicidad deferente a la esperable con la adriamicina estándar.

Tres estudios han sido completados comparando myocet con antraciclinas no liposomiales en cáncer de mama metastático tanto en monoterapia como en combinación con ciclofosfamida (C).

El primer estudio comparaba MC (60/600 mg/m²) frente a AC (60/600) en primera línea metastática. Un total de 297 pacientes fueron incluidas, habiendo recibido adriamicina adyuvante previa (<300 mg/m²) un 10%. No se observaron diferencias en la actividad clínica: RO, 43% frente a 43%; tiempo hasta la progresión, 5,1 frente a 5,5 meses; y supervivencia global, 19 frente a 16 meses respectivamente. La toxicidad aguda fue muy similar, con una ligera disminución de la neutropenia grado IV en favor de MC (61% frente a 75%; p <0,001). La toxicidad cardíaca fue sin embargo muy significativamente favorable a MC, con una incidencia de eventos cardíacos del 6% frente a 21% para MC y AC respectivamente (p <0,0001). No se observaron eventos de ICC en el grupo MC frente a 5 eventos en el grupo AC. Además, es significativo señalar que los eventos cardíacos (no severos) en el

grupo MC aparecieron con una dosis acumulada media de antraciclinas de 2,220 mg/m².

El segundo estudio comparaba en primera línea una monoterapia con M (75) frente a A (75) hasta progresión o toxicidad inaceptable. De 224 pacientes incluidas, un 17% habían recibido antraciclinas previas en adyuvancia (<300 mg/m²). No se observaron diferencias significativas en términos de eficacia (RO; 26% frente a 26%) ni toxicidad aguda. Pero de nuevo se observa una clara reducción en la incidencia de eventos cardíacos principalmente severos: El número de eventos cardíacos (mayoritariamente por reducción del FEVI > 10%) fue de 13 frente a 29% (p = 0,0001); y la incidencia de ICC de un 2% frente a 8% (p < 0,001), a dosis acumuladas medias superiores para M frente a A (785 frente a 570 mg/m²).

Un tercer estudio pendiente de publicar ha comparado MC a epirubicina-C a dosis equimolares (75/600) en primera línea de CMM y con un máximo de 8 ciclos. Se incluyeron 160 pacientes; siendo criterio de exclusión tratamiento previo con antraciclinas en adyuvancia. Este estudio encontró un perfil de actividad superior con MC frente a EC, tanto en RO (46% frente a 39%) como en tiempo hasta la progresión (5,7 frente a 4,4 meses; p = 0,007) y tiempo a la progresión (7,7 frente a 5,6 meses; p = 0,02). No se observaron diferencias en toxicidad cardíaca, aunque la toxicidad aguda tanto hematológica (neutropenia) como digestiva (mucositis) fue superior en el grupo MC.

Un aspecto excitante de las antraciclinas liposomiales y de su bajo perfil de toxicidad cardíaca es su potencial combinación con trastuzumab; Herceptin® (H). Dos estudios fase I-II han sido completados, introduciendo en enfermedad avanzada M en combinación con H (7) o con paclitaxel más H semanal (8). En ambos casos no se observa un exceso de eventos cardíacos; y el diseño de nuevos estudios apuntando al grupo de pacientes HER-2, incluyendo situaciones más precoces, esta garantizado.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON ADRIAMICINA PEGILADA (CAELIX®)

Los estudios iniciales con dosis de 50 mg/m² cada 3-4 semanas mostraron una toxicidad principalmente digestiva (mucositis); siendo la toxicidad hematológica mínima. A dosis de 60 mg/m² las toxicidades fueron la

estomatitis, dependiente de la dosis, y la toxicidad cutánea en forma de eritrodiesia palmo-plantar (EPP), relacionada con la pauta de administración. Así, la administración cada 3 semanas incrementaba la incidencia de EPP frente que administraciones más espaciadas. La DMT de Caelix® fue de 50 mg/m² cada 3 semanas (un 25% inferior a la de la adriamicina libre).

Los distintos estudios fase dos realizados con caelix en cáncer de mama avanzado demuestran de forma global la eficacia de esta droga en monoterapia pero también la dificultad de utilizarla a dosis altas o en esquemas de combinación. Las combinaciones fase I-II con ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina o gemcitabina obtienen tasas de respuesta similares a las esperables con adriamicina; con un perfil de toxicidad menor pero tardío, y con un incremento de toxicidad cutánea. Estas combinaciones obligan además a ajustar la dosis de C hasta 24-30 mg/m².

Al menos 3 estudios fase III han sido realizados comparando caelix con adriamicina o con otros agentes en monoterapia. El primero en el tiempo comparaba caelix frente a navelbina o mitomicina-C más vinblastina en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos. El estudio demostró una equivalencia entre ambas drogas tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global; aunque se evidenciaba un beneficio favorable a *Caelix*® en la tasa de respuestas y en la duración de estas.

Caelix (50 mg/m²/4 semanas) en comparación directa a adriamicina (60 mg/m²/3 sem), en 509 pacientes con CMM ha demostrado una eficacia similar en RO, TPT y SG; con una menor toxicidad cardíaca. En concreto, se identificaron un 2 y 9% de eventos cardíacos con C y A respectivamente; así como 2 y 12 casos de ICC.

Al igual que con las antraciclinas no pegiladas, existe un interés particular en las combinaciones con herceptin. De nuevo, los estudios fase I y resultados precoces fase II inciden en la ausencia de toxicidades cardíacas de la combinación. Estudios fase II de combinación con taxanos y herceptin están en marcha por la EORTC y ECOG.

La especial farmacocinética de este compuesto, con ritmos de administración óptimos cada 4 a 6 semanas, hace de este compuesto un fármaco idóneo para esquemas de mantenimiento. Un primer proyecto fase III compara el mantenimiento con C tras inducción estándar con antraciclinas y taxanos en primera línea de CMM (GEICAM).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Waterhouse DN, Tardi PG, et al. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001; 24 (12): 903-20
2. Batist G, Barton J, et al. Myocet: a new approach in breast cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (12): 1739-51
3. O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2003; 4 (5): 318-28.

Targeting cytotoxic chemotherapy

R. ROSELL COSTA, M. TARÓN, B. MASSUTI, E. FELIP, C. CAMPS, V. ALBEROLA, D. ISLA, ON BEHALF OF THE SPANISH LUNG CANCER GROUP

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

No chemotherapy regimen, including the widely used combination of gemcitabine/cisplatin, confers significantly improved survival over any other in metastatic NSCLC; however, the selection of patients according to key genetic characteristics can help to tailor chemotherapy. The first suggestions of a relation between gene mRNA expression and differential sensitivity to gemcitabine/cisplatin are now emerging. ERCC1, RRM1 and XPD are involved in the nucleotide excision repair (NER) pathways, and tumor upregulation of these genes leads to chemotherapy failure.

We analyzed RRM1 and ERCC1 mRNA expression in paraffin-embedded samples obtained from 100 patients who were part of a large randomized trial carried out from September 1998 to July 2000, comparing gemcitabine/cisplatin *versus* gemcitabine/cisplatin/vinorelbine *versus* gemcitabine/vinorelbine followed by vinorelbine/ifosfamide. There was a strong correlation between RRM1 and ERCC1 mRNA expression levels (Spearman $r=0.410$; $p<0.001$). In the gemcitabine/cisplatin arm, patients with low RRM1 mRNA expression levels had significantly longer median survival than those with high levels (13.7 *versus* 3.6 months [95% CI = 9.6 to 17.8 months]; $p=0.009$). Median survival was also significantly longer among patients with low mRNA expression levels of both RRM1 and ERCC1 (not reached), than among those with high levels of both genes (6.8 months [95% CI = 2.6 to 11.1 months]) ($p=0.016$).

In a second study, we examined the potential correlation and predictive value of ERCC1, RRM1 and XPD mRNA expression in resected specimens from 67 stage IIB, IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with neoadjuvant gemcitabine/platinum followed by surgery. A good correlation was found between mRNA expression levels of the three genes. For RRM1 levels, patients in the bottom quartile had a decreased risk of death compared to those in the top quartile (RR=0.30; $p=0.033$). Median survival for the 17 patients in the bottom quartile was 52 months, while for the 15 in the top quartile, it was 26 months ($p=0.018$). When the characteristics of these 17 patients

were compared with all other 50 patients, no differences in initial staging were observed. However, the 17 patients in the bottom quartile had better outcomes, including more radiographic responses (65 *vs* 54%; $p=0.24$), complete resections (94 *vs* 72%; $p=0.03$), lobectomies (71 *vs* 34%; $p=0.004$), and pathologic complete responses (29 *vs* 0%; $p=0.00001$).

In the same patients, we examined BRCA1 mRNA expression and correlated results with outcome. BRCA1 plays a central role in DNA repair, and decreased BRCA1 mRNA expression in the human HCC1937 cell line caused cisplatin hypersensitivity, but its role in lung cancer has never been examined. Patients with BRCA1 levels in the bottom quartile had a significantly decreased risk of death compared to those in the top quartile (relative risk = 0.18; $p=0.008$).

A fourth Spanish Lung Cancer Group study assessed whether single nucleotide polymorphisms (SNPs) in ERCC1, XPD, RRM1 and MDR1 predicted survival in 62 docetaxel/cisplatin-treated stage IV NSCLC patients. Overall median survival was 10.26 months (95% CI, 8.6-12). Median survival according to ERCC1 genotype was 9.67 months (95% CI, 7.2-12.1) for 34 patients heterozygous for C/T, 9.74 months (95% CI, 6.4-13.1) for 17 patients homozygous for the rare alleles T/T, and not reached for 11 patients homozygous for the wild-type C/C ($p=0.04$). Similar significant differences in time to progression were observed according to ERCC1 genotype ($p=0.03$). No other significant differences were observed.

Gene-gene interactions occur between SNPs and identification of defective genotypes can help in tailoring chemotherapy. However, the application of SNPs in customized treatment remains to be elucidated. New data on SNP assessment by the Spanish Lung Cancer Group will be presented. At present, the assessment of gene transcripts is one of the most promising areas for customized cytotoxic and targeted therapies. EGFR and HER-2/neu mRNA should be explored as potential predictive markers, and anti-EGFR and anti-HER-2/neu therapies merit being integrated with customized cytotoxic therapy based on BRCA1 and/or RRM1 mRNA levels.

Second-line treatment in non small cell lung cancer

C. CAMPS HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

Multiple phase II studies have been performed in second line chemotherapy with almost all available cytotoxic drugs. The majority of these studies included vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, and docetaxel (1), and a excellent review (2) found that with the exception of docetaxel, the response in some of these studies was null. Median survival from the time of starting second-line treatment ranged from 4 to 11 months. However many of these early phase II studies included a small number of patients.

Docetaxel in the second-line treatment setting consistently exhibits encouraging results(3). Median survival times have ranged from 5.7 to 11.2 months, 1-year survival rates have ranged from 18% to 41%, and overall response rates have ranged from 16% to 22%. (1)

Because of the significant activity of docetaxel in the second-line treatment setting, two prospective randomized trials were undertaken to evaluate single-agent docetaxel in patients who failed previous platinum-based therapy. To date, the only drug approved for second-line treatment is docetaxel, based on the results of these phase III randomized studies

The TAX 317 trial was a large phase III multicenter randomized trial that compared single-agent docetaxel with best supportive care alone in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy.

Patients were randomized to receive either docetaxel 100 mg/m² every 3 weeks, docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks, or best supportive care. Equivalent response rates and median duration of response were observed at both dose levels of docetaxel. The 75 mg/m² docetaxel dose produced a higher rate of stable disease and disease control. The median time to tumor progression was significantly longer for patients receiving docetaxel than for those receiving best supportive care alone, regardless of docetaxel dose. Moreover, the median overall survival was longer for the docetaxel-treated patients and was significant for the 75 mg/m² treatment group.

To determine the impact of several prognostic variables on survival, Cox modeling was employed. After adjusting for performance status, tumor stage, number of organs involved, number of prior chemotherapy regimens, and total baseline score on the Lung Cancer

Symptom Scale (LCSS), treatment with docetaxel 75 mg/m² was associated with a significant improvement in survival ($p = 0.004$).

Results of this trial demonstrate that docetaxel 75 mg/m² is a safe and effective dose for patients with previously treated NSCLC. (4)

The TAX 320 trial was a multicenter randomized phase III trial comparing 2 dose levels of single-agent docetaxel (75 mg/m² or 100 mg/m² IV every 3 weeks) with either vinorelbine or ifosfamide in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy.

Of the 373 included patients, 358 were assessable for response. Response rates were 11% and 7% for the docetaxel 100 mg/m² and 75 mg/m² groups, respectively, each of which was significantly higher than the 0.8% for the vinorelbine or ifosfamide treatment arm.

Median response durations were 7.5 months and 9.1 months for the docetaxel 100 and docetaxel 75 groups, respectively, while the vinorelbine or ifosfamide group had a duration of response of 5.9 months; these differences were not significant.

Although time to tumor progression favored therapy with docetaxel compared with those receiving vinorelbine or ifosfamide, this difference was not significant; however, the progression-free survival at 26 weeks was 19% and 17% for docetaxel 100 and docetaxel 75, respectively, while only 8% for patients treated with vinorelbine or ifosfamide; this difference was statistically significant. Furthermore, when both docetaxel doses were combined, the difference was highly statistically significant ($p = 0.005$). The 1-year survival was 32% with docetaxel 75 mg/m² vs 19% in the control group. The associated chi-square p value was 0.025, reinforcing the favorable response data (5).

In conclusion the TAX 320 study demonstrated improvements in overall response rate, 1-year survival, and progression-free survival with single-agent docetaxel vs a control regimen of vinorelbine or ifosfamide. And the TAX 317 trial showed improved overall and 1-year survival times and time to tumor progression with single-agent docetaxel following platinum-based chemotherapy. The 75 mg/m² dose of docetaxel was determined to be the optimal dose for

patients with advanced NSCLC previously treated with platinum.

The results of these trials were pivotal in demonstrating the meaningful benefit that single-agent docetaxel offers in previously treated NSCLC patients establishing docetaxel as the gold standard in this setting.

Finally a phase III randomized trial in second-line treatment compared docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks with pemetrexed 500 mg/m² every 3 weeks, was presented in the last American Conference. In the pemetrexed arm, folic acid (350-1000 mg daily) and vitamin B12 (1000 mg every 9 weeks) were administered. The median number of cycles administered was 4 in both arms. Response rates were 8.8% and 9.1%, respectively. Time to progression was 2.9 months in both arms. Median survival was 7.9 and 8.3 months, respectively. One-year survival was 29.7% in both arms (Fig. 1). While response, time to progression and survival were similar in the two arms, in the pemetrexed arm, less severe neutropenia, fewer hospitalizations and less need for ancillary measures were observed. This study offers a new possibility in second-line treatment (6).

Currently treatment with docetaxel is associated with significant prolongation of survival and significant improvements in disease-related symptoms. At a dose of 75 mg/m², the benefits of docetaxel therapy outweigh the risks. However some evidence indicates that a triweekly schedule might reduce toxicity and increase dose-intensity, and the other hand mechanisms of cytotoxic effects of weekly administration may involve alternative pathways and antiangiogenic effect.

Based on this evidence, the SLCG has carried out a second-line randomized phase III study in advanced NSCLC patients (p), comparing docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks (arm A) versus docetaxel 36 mg/m² weekly for 6 consecutive weeks in an 8-week course (arm B) in order to achieve an alternative with some advantage in survival, toxicity or QoL. Treatment was maintained until PD or toxicity or impaired PS. Clinical trial with Ethic Committees and Spanish Authorities approvals (7,8).

Patient eligibility: advanced or metastatic NSCLC, progressive disease after at least one CT schedule not including Docetaxel, measurable disease (RECIST criteria), CNS metastases must be stable after RT, PS ≤2; Hb >10 g/dL, ANC >1.5 x 10⁹/L, platelets >100 x 10⁹/L; creatinine <2 mg/dL, Cr. Cl. >60 ml/min, bilirubin <UNR, ASAT-ALAT <2.5 x UNR, A. phosphatase <5 x UNR; informed consent; previous G2 neuropathy was excluded.

Primary endpoint was 1-year survival, and secondary endpoints were overall survival (OS), time to progression (TTP), response rate (RR), response duration (RD), toxicity profile and quality of life (QoL). Between July 2000 and February 2003, 259 p were entered; data are available on 252 p: arm A, 127 p; arm B, 125 p.

Results:

1-year survival:	arm A	29.2%, 95% CI: (19.9%; 38.5%);
	arm B	21.8%, 95% CI: (13.9%; 29.8%).
Overall Survival:	arm A	6.6 months, 95% CI: (6.0-8.2);
	arm B	5.4 months, 95% CI: (4.5-6.4) (p=0.08).
Median TTP:	arm A	2.7 months, 95% CI: (1.6-3.9);
	arm B	2.9 months, 95% CI (2.3-3.5).
Response rate (CR + PR):	arm A	9%, 95% CI: (3.6%-14.2%);
	arm B	6%, 95% CI: (1.4%-10.8%).

TOXICITY PER PATIENT

No differences in G3-4 toxicity, but in G1-2 both treatment has different toxicity profile

QUALITY OF LIFE (QOL)

The LCSS was designed as a disease and site-specific measure of quality of life (QL). Six major symptoms associated with lung malignancies and their effect on overall symptomatic distress, functional activities, and global QL, are evaluated. Patients filled in a self-questionnaire (9 visual analogue scales) and investigator filled in an optional questionnaire for health care professionals (6 items observer categorical scale) to provide context. Statistically significance were not found between both arms for each visit. Statistically significance were not found among the baseline and the following visits within patients of the same arm.

CONCLUSIONS

In pre-treated NSCLC patients, docetaxel can be administered triweekly or weekly. No statistically differences were found in overall survival between arms A and B. Overall response rates were in the expected range although 19% had received previous Paclitaxel.

Significant differences in G3-4 toxicities were not observed.

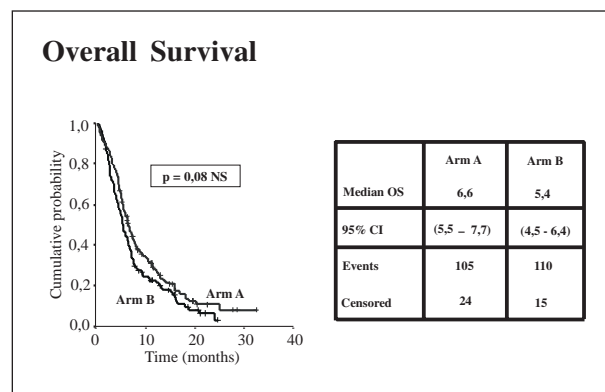


Fig. 1.

REFERENCES

1. Belani CP: Single Agents in the Second-Line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998, 25(suppl 8): S10-S14.
2. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, et al: Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 18:3722-3730, 2000
3. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al: Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12:1238-1244.
4. 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;18:2095-2103.
5. 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;18:2354-2362.
6. Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, et al: A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small-cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy (abstract 2503). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22:622
7. Camps C, Massuti B, Jiménez A et al. Two Second-Line Docetaxel Dose-Schedules In Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Spanish Lung Cancer Group (SLCG) Phase III Trial. *Proc IASCL, Lung Cancer* 2003,(Abst O-3):S5
8. Camps C, Massuti B, Jimenez AM. Second-Line Docetaxel Administrated Every 3 Weeks Versus Weekly In Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Spanish Lung Cancer Group (SLCG) Phase III Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 , 22: Abst 2514.

Nuevos fármacos no comercializados

V. ALBEROLA CANDEL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

El tratamiento convencional del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado/metastásico incluye alguna de las combinaciones de platinos con nuevos fármacos consideradas como estándar según diferentes directrices (ASCO y *Lung Cancer Guidelines*) (1,2). Estas combinaciones consiguen unos resultados modestos (respuestas del 20-40%, supervivencia media de 9-10 meses y del 35-40% al año) y no están exentas de toxicidad, lo que hace necesario la incorporación de nuevos quimioterápicos con mejor perfil de eficacia y toxicidad. El esfuerzo mayor de investigación en los últimos años se ha centrado en la identificación de las alteraciones moleculares de la célula tumoral como dianas terapéuticas, lo que se ha venido en llamar terapia biológica del cáncer.

Los estudios de nuevos citotóxicos o fármacos biológicos con posible indicación en el tratamiento del CPNM tienen un grado distinto de desarrollo y no serán contemplados aquellos con investigación muy preliminar (fases 1 y 2 precoces). Por el contrario algunos fármacos son bien conocidos por su indicación en el tratamiento de otros tumores y los consideramos no comercializados por cuanto en estos momentos no tienen indicación autorizada de uso en el CPNM.

NUEVOS FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA I: IRINOTECÁN (CAMPTO®)

El irinotecán es un fármaco bien conocido por su eficacia e indicación registrada de uso en el cáncer de colon. Como fármaco único ha demostrado su actividad frente al CPNM en diferentes ensayos fase II a dosis de 100 mg/m²/semana o 350 mg/m² cada 3 semanas, con repuestas del 15 al 34% (3). En combinación con cisplatino o carboplatino el índice de respuestas se sitúa entre el 29 y 52% con medianas de supervivencia de 9-10 meses en ensayos que incluyen más de 50 pacientes (4-7) (Tabla I).

En dos estudios aleatorizados (8,9) el irinotecán-cisplatino se ha comparado con el cisplatino vindesina y en uno de ellos con el irinotecán en monoterapia. En el estudio de Negro que incluye 375 pacientes la combinación de cisplatino/CPT 11 es superior a la de cisplatino/vindesina. El irinotecán en monoterapia es tan eficaz como esta última combinación (Tabla II). Aunque el cisplatino-irinotecán no se ha comparado con las modernas combinaciones de cisplatino estos resultados, que necesitan ser validados, permiten sustentar que es tan eficaz como las actualmente consideradas estándar.

TABLA I

ENSAYOS FASE II DE IRINOTECÁN CON PLATINOS EN EL CPNM

<i>Autor</i>	<i>Nº pts.</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>RG (%)</i>	<i>Spvm (m)</i>	<i>Spv 1 a (%)</i>
Masuda	69	Cisplatino 80 mg CPT11 60 mg/sem	52	10,2	33
De Vore	52	Cisplatino 80 mg CPT11 60 mg/sem	29	9,9	37
Jagasia	50	Cisplatino 30/sem CPT11 65 mg/sem	36	11,6	46
Kinoshita	61	Carboplatino 5AUC CPT11 50 mg/sem	35	9,3	34

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS FASE III CON IRINOTECÁN

<i>Autor</i>	<i>Nº pts.</i>	<i>QT</i>	<i>RG (%)</i>	<i>Supvm (m)</i>	<i>Spv 1 año (%)</i>
Niho	98	CPT11/Cispt.	29	10,6	NR
	101	VDS/Cispt.	22	11,5	NR
Negoro	128	CPT11/Cispt.	43,7	11	48
	123	VDS/Cispt.	31,7	8,8	38
	124	CPT11	21,5	9,5	41

Un estudio reciente (10) ha comparado la combinación CPT-11/docetaxel con el docetaxel/cisplatino. Los resultados en cuanto a supervivencia son similares para ambos tratamientos (supervivencia media y al año de 46 semanas y 40% y de 50 semanas y 47%, respectivamente).

PEMETREXED (ALIMTA®)

El pemetrexed es un nuevo antifolato que inhibe diversos enzimas de la vía del metabolismo de los folatos y que incluyen la timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR) y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT). Aunque es un fármaco activo en muchos tumores sólidos es en el mesotelioma y CPNM donde se tiene mayor experiencia derivada de ensayos fase II y III.

Estudios preliminares detectaron una toxicidad hematológica severa en relación con niveles de homocisteína sérica elevados que se interpretaron como un

marcador del déficit de fosfatos. Como consecuencia en los estudios rutinarios posteriores el pemetrexed se asocia con suplementos de vitamina B12 y ácido fólico.

Estudios fase II preliminares (11-13) como fármaco único en quimioterapia de primera línea en el CPNM avanzado han demostrado su eficacia y tolerancia a dosis de 500-600 mg/m² cada 3 semanas con respuestas del 16 y 23% en primera línea y del 9% en segunda línea y medianas de supervivencia de 8-9 meses y 6 meses respectivamente (Tabla III). En combinación con cisplatino y en dos estudios fase II que incluyen un escaso número de pacientes (14,15) se consiguen respuestas del 39 y 45% con medianas de supervivencia de 10,9 y 8,9 meses y supervivencia al año de 50%.

En un ensayo aleatorizado fase III de quimioterapia de segunda línea (16) que compara el pemetrexed con el tratamiento considerado estándar de docetaxel cada 3 semanas los resultados son superponibles (Tabla IV) con un perfil de toxicidad favorable al pemetrexed (Tabla V).

TABLA III
ENSAYOS FASE II DE PEMETREXED EN CPNM AVANZADO

<i>Autor</i>	<i>Nº pts.</i>	<i>Dosis (mg/m²)</i>	<i>RG (%)</i>	<i>Supvm (m)</i>	<i>Spv 1 año (%)</i>
Rusthoven	33	500	23	8,4	NR
Clarke	59	600	16	7,2	32
Smit*	81	500	9	5,7	NR

*Quimioterapia de segunda línea

TABLA IV
ENSAYO ALEATORIZADO FASE III DE PEMETREXED *VERSUS* DOCETAXEL EN CPNM QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

	<i>Nº pts.</i>	<i>RG%</i>	<i>EE (%)</i>	<i>Spvm (m)</i>	<i>Spv 1 año (%)</i>
Docetaxel	276	8,8	46,4	7,9	29,7
Pemetrexed	265	9,1	45,4	8,3	29,7

TABLA V

ENSAYO ALEATORIZADO FASE III DE PEMETREXED
VERSUS DOCETAXEL EN CPNM
TOXICIDAD (GRADO 3-4) (%)

	<i>Pemetrexed</i> (n=265)	<i>Docetaxel</i> (n=276)	<i>p</i>
Neutropenia	5,3	40,2	S
Neutropenia febril	1,9	12,7	S
G-CSF	2,6	19,2	S
Anemia	4,2	4,3	NS
Alopecia	6,4	37,7	S
Fatiga	5,3	5,4	NS
Neurosensitiva	0	1,1	NS

El pemetrexed emerge como un fármaco de interés en el CPNM. Su eficacia asociada a cisplatino u otros fármacos (gemcitabina) necesita contrastarse en estudios aleatorizados tal como se ha hecho en segunda línea.

OXALIPLATINO (ELOXATIN®)

Aunque pertenece a una nueva generación de platinos su mecanismo de acción es similar al cisplatino y carboplatino actuando como agente alquilante. Sin embargo, y a diferencia de aquellos, las combinaciones con el DNA son más hidrofóbicas dificultando los mecanismos de reparación lo que explica su mayor toxicidad y su eficacia, en estudios preclínicos, en tumores resistentes a cisplatino (17). Ha demostrado su actividad en diferentes tumores entre ellos el CPNM y sobre todo en el carcinoma de colon donde es medicamento de uso registrado.

Como fármaco único se ha utilizado a dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas o de 85 mg/m² cada 2 semanas con respuestas del 15% y supervivencia media de 8 meses. Existen estudios muy preliminares fase II en combinación con gemcitabina o vinorelbina (18,19) con supervivencias de 7 y 9,8 meses y un perfil favorable de toxicidad en comparación con cisplatino. Se precisan ensayos aleatorizados para valorar si puede ser una alternativa al cisplatino en sus diferentes combinaciones.

VINORELBINA ORAL (NAVELBINE®)

La combinación cisplatino/vinorelbina i.v. es una de las consideradas como estándar en el tratamiento del CPNM avanzado. Recientemente se ha desarrollado una formulación oral de la vinorelbina que tiene una bioequivalencia de 80 mg/m² oral=30 mg/m² i.v. con una eficacia clínica similar como se ha demostrado en un estudio aleatorizado que compara las dos formulaciones en monoterapia en CPNM avanzado (14 y 12% de respuestas con supervivencia media de 9,3 y 7,9 meses con navelbine oral *versus* i.v. respectivamente) (20). Su combinación con cisplatino se ha valorado en un esque-

ma que administra cisplatino 100 mg/m² y vinorelbina i.v. 25 mg/m² día 1 y vinorelbina oral 60 mg/m² días 8,15 y 22 cada 28 días (21). Esta combinación consiguió un 33% de respuestas con supervivencia mediana de 8,9 meses que es similar a los tratamientos estándar. La toxicidad hematológica es equiparable cifrándose el beneficio en el mejor confort para el paciente.

FÁRMACOS CON ACCIÓN BIOLÓGICA

Los fármacos que actúan sobre dianas biológicas son una alternativa a los agentes citotóxicos y su interés se centra en la acción selectiva sobre las células tumorales con lo que se pueden evitar muchos de los efectos secundarios de la quimioterapia sistémica. Se puede intervenir sobre múltiples vías implicadas en la proliferación celular (Tabla VI) y hay muchos fármacos en fase de desarrollo aunque en muy pocos está contrastada su eficacia en el CPNM.

TABLA VI

DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CPNM

- Factores de crecimiento y receptores del factor de crecimiento
Familia HER, VEGF/R, c-kit/SCFR
- Vías de transducción de señales
Ras, MAPK, MEK, ERK, protein kinasa C, PI3K
- Antígenos/marcadores asociados al tumor
Gangliósidos,CEA, MAGE, CD20, CD22
- Proteasoma
- Vías de supervivencia celular
Kinasas ciclin-dependientes, mTOR, cGMP, COX-2, p53, Bcl-2
- Matriz extracelular/angiogénesis
MMPs, VEGF, integrinas.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA VÍA DE LOS RECEPTORES ERB B

GEFITINIB (IRESSA®)

Se trata de una quinazolina, activa por vía oral, que actúa sobre la tirosin kinasa del EGFR. En dos estudios preliminares fase II (22,23) se trataron pacientes con CPNM que habían progresado tras una primera línea (IDEAL 1) o segunda línea (IDEAL 2) de quimioterapia, a dosis de 250 mg/día o 500 mg/día. La dosis no influyó sobre las respuestas ni en la supervivencia siendo menor la toxicidad con 250 mg (Tabla VII). El beneficio puede considerarse similar al del docetaxel en monoterapia, fármaco aprobado para esta indicación.

Diferentes estudios dentro de un programa de uso compasivo ampliado (*Expanded Acces Programme*)

TABLA VII

ENSAYOS FASE II DE GEFITINIB (IRESSA) EN MONOTERAPIA				
	Nº pts.	RG %	Spvm (m)	Spv I a (%)
IDEAL 1	210			
Gefitinib 250 mg		18,4	7,6	NR
Gefitinib 500 mg		19	8	NR
IDEAL 2	216			
Gefitinib 250 mg		9	5,9	24
Gefitinib 500 mg		12	6,5	29

han confirmado el beneficio en particular sobre el control de síntomas tanto en segunda línea como en primera línea en pacientes con factores de mal pronóstico o pacientes frágiles (edad, PS, comorbidad) (24). También se ha referido un beneficio claro sobre la supervivencia en algún estudio a pesar de un índice bajo de respuestas sobre todo cuando se selecciona la población que recibe al menos 3 meses de tratamiento (25).

Existe un debate importante de discusión sobre los factores que condicionan la respuesta a gefitinib. En principio no se ha demostrado una relación con la sobre-expresión de EGFR ni tampoco de Her 2 (26).

Se ha valorado el posible beneficio de Gefitinib asociado a quimioterapia en dos estudios aleatorizados fase III (INTACT 1 y 2) (27,28) en los que se compara una quimioterapia estándar (cisplatino/gemcitabina o carboplatino/paclitaxel) con o sin gefitinib a dosis de 250 o 500 mg. Ambos estudios son negativos. Se ha sugerido que la quimioterapia y el gefitinib actúan sobre mismo grupo de células o bien en la posibilidad de un antagonismo *in vivo*. En todo caso es necesario identificar factores pronósticos biológicos de respuesta al gefitinib.

ERLOTINIB (TARCEVA®)

Como el anterior se trata de un inhibidor potente y selectivo de HER1/EGFR-TK activo por vía oral. En estudios preclínicos y fase I ha demostrado ser activo en CPNM estableciéndose como dosis para futuros estudios la de 150 mg/día. En un ensayo fase II que incluye pacientes con enfermedad avanzada refractarios a quimioterapia previa indujo respuestas objetivas en 12% de pacientes con supervivencia mediana de 8,4 meses y al año del 40% (29). En primera línea de quimioterapia se ha asociado a cisplatino/gemcitabina (ensayo TALENT) y a carboplatino/paclitaxel (estudio TRIBUTE) en dos estudios fase III cuyos resultados están pendientes de publicación.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor HER-2/neu. Fármaco activo en el carcinoma metastático de mama que sobre-expresa HER-2 y aprobado para su uso es esa indicación.

En dos estudios preliminares fase II en CPNM que incluyen pacientes con sobre-expresión de HER-2 el trastuzumab a dosis de 2 mg/kg/semana asociado a carboplatino/paclitaxel o cisplatino/gemcitabina consiguió respuestas en el 21 y 50% de pacientes respectivamente (30,31). En un estudio aleatorizado fase II en pacientes no seleccionados por expresión de HER-2, el Herceptin® asociado a gemcitabina/cisplatino no produjo beneficio alguno (32).

FÁRMACOS ANTI- PKC

La proteína-kinasa C interviene en la proliferación celular (actividad anti-apoptótica) y se sobre-expresa en muchos tumores siendo un factor pronóstico negativo. Se están investigando diferentes sustancias que inhiben esta vía, entre ellas los oligonucleótidos antisentido.

ISIS 3521 (AFFINITAK®)

Se ha valorado en tres ensayos fase II en CPNM asociado a carboplatino/paclitaxel o cisplatino/gemcitabina y docetaxel (33-35). En el primer estudio que incluye 53 pacientes se obtuvieron respuestas en el 42% y una mediana de supervivencia de 16 meses, lo que ha conducido al diseño de un estudio fase III con la referida combinación y que aún está en fase de inclusión de pacientes. Los resultados de los otros estudios son muy preliminares

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Se trata de un anticuerpo monoclonal frente al VEGF. En un estudio fase II (36) 99 pacientes fueron aleatorizados para recibir bevacizumab (7,5 mg o 15 mg/kg) en combinación con carboplatino/paclitaxel o quimioterapia sola. Los pacientes que recibieron bevacizumab 15 mg tuvieron una mediana de supervivencia de 17,7 meses frente a 14,9 con quimioterapia sola (Tabla VIII). Con esta dosis 6 pacientes desarrollaron hemoptisis severa (4 muertes, todas ellas carcinoma epidermoide). En un subgrupo de 78 pacientes con carcinoma no escamoso tratados con quimioterapia con o sin Avastin® (15 ó 7,5 mg) el beneficio mayor fue para la combinación con el monoclonal frente a quimioterapia (37).

TABLA VIII

ENSAYO FASE II DE BEVACIZUMAB CON QUIMIOTERAPIA EN CPNM

	RG (%)	TTP (días)	Spvm (m)
QT (carbo/paclitaxel)	25	181	14,9
QT + bevacizumab 15 mg	34,3	207	17,7
QT + bevacizumab 7,5 mg	21,9	124	11,6

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1-24.
2. Socinski MA, Morris DE, Master GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 226S-243S.
3. Kosmidis PA, Manegold C. Advanced NSCLC: new cytostatic agents. *Lung Cancer* 2003; 41: S123-S132.
4. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al. CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1775-80.
5. Devore RF, Johnson DH, Crawford J, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2710-20.
6. Jagasia MH, Langer CJ, Johnson DH, et al. Weekly irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 68-73.
7. Klinoshita A, Fukuda M, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 260b (Abstract 2823).
8. Niho S, Nagao K, Nishiwaki Y, et al. Randomised multicenter phase III trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (CDDP) versus CDDP and vindesine (VDS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 492a (abstract 1897).
9. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 335-41.
10. Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S, et al. Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803). *Br J Cancer* 2004; 90: 87-92.
11. Tustohoven JJ, Eisenhaur E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1194-9.
12. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTAR, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 737-41.
13. Smit EF, Mattson K, von Pawel J, et al. ALIMTAR (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2003; 14: 455-60.
14. Manegold C, Gatzemeier U, von Pavel J, et al. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTAR) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000; 11: 435-40.
15. Shepherd F, Dancy J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 93: 595-600.
16. Hanna NH. Randomized phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC previously treated with chemotherapy. *Proc ASCO* 2003, Chicago. Abstract 2503.
17. Rixe O, Ortuzar W, Álvarez M, et al. Oxaliplatin, terraplatin, cisplatin and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's anticancer drug screen panel. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1855-65.
18. Franciosi V, Barbieri R, Aitini E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2003; 41: 101-6.
19. Monnet I, de Cremoux H, Soulié P, et al. oxaliplatin plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: final results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 103-7.
20. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Modkowska H, et al. A multicenter randomized phase II study of oral versus intravenous vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1-7.
21. Jassem J, Kosmidis P, Ramlau R, et al. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1634-9.
22. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
23. Kris M, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD 1839 ("Iressa") non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum-and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292a.
24. Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, et al. Lessons from the "Iressa" Expanded Access Programme: gefitinib in special non-small cell lung cancer patients populations. *Br J Cancer* 2003; 89 (Supl. 2): S19-S23.
25. Simon GR, Ruckdeschel JC, Williams Ch, et al. Gefitinib (ZD1839) in previously treated non-small cell lung cancer: experience from a single institution. *Cancer Control* 2003; 10: 388-96.
26. Cappuzzo F, Gregorc V, Rossi E, et al. Gefitinib in pretreated non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER 2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2658-63.
27. Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al. A phase III clinical trial of ZD 1839 (Iressa), in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy naïve-patients with advanced non-small cell lung cancer (INTACT 1). *Ann Oncol* 2002; 13: 2 (Abstract 40).
28. Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, et al. ZD 1839 (Iressa) in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy naïve-patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III trial (INTACT 2). *Ann Oncol* 2002; 13: 127 (Abstract 4680).
29. Sandler A. Clinical experience with the HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17 (Supl. 12): 17-22.
30. Langer CJ, Adak S, Thor A, et al. Phase II Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG) pilot study of paclitaxel (P), carboplatin (C), and trastuzumab (T) in HER-2/neu (+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 315a.
31. Zinner GR, Glisson BS, Pister KM, et al. Cisplatin and gemcitabine combined with herceptin in patients (pts) with HER-2 overexpressing, untreated, advanced, non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 328a.
32. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2003; 15: 19-27.
33. Yuen A, Halsey J, Fisher G, et al. Phase I/II trial of ISIS 3514, an antisense inhibitor of PCK-alpha, with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 309a.
34. Ritch PS, Belt R, George S, et al. Phase I/II trial of ISIS 3514/LY900003, an antisense inhibitor of PCK-alpha with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 Abstract 1233.
35. Moore MR, Saleh M, Jones CM, et al. Phase I/II trial of ISIS 3514/LY900003, an antisense inhibitor of PCK-alpha with, with docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. Abstract 1186.
36. DeVore RF, Fehrenbacher L, Herbst RS, et al. Randomized phase II trial comparing rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus vcarboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 485a.
37. Johnson DH, DeVore RF, Kabbinnar F, et al. Carboplatin (C) + paclitaxel (P) + RhuMab-VEGF (AVF) may prolong survival in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20, (abstract no 1256).

Papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama

M. MARTÍN JIMÉNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

La quimioterapia adyuvante postquirúrgica del cáncer de mama operable aumenta la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en todos los subgrupos de pacientes (premenopáusicas, postmenopáusicas, mujeres con ganglios positivos y ganglios negativos). El máximo beneficio en términos absolutos se produce en las mujeres menores de 50 años (incremento de SG a 10 años del 12% en ganglios positivos y del 6% en ganglios negativos) (1). Hay que tener presente que estas cifras probablemente subestiman el beneficio absoluto debido a la quimioterapia, ya que el metaanálisis incluye muchos estudios antiguos en los que las dosis de los fármacos eran subóptimas o se producían frecuentes reducciones de dosis inaceptables con los estándares actuales.

Las combinaciones que incluyen antraciclinas se han mostrado en el último metaanálisis superiores a las que no las contienen, logrando un incremento absoluto de SG a 5 años próximo al 3%, que parece incrementarse a medida que aumenta el seguimiento, aún corto. La superioridad de las pautas con antraciclinas frente al CMF es aun mayor si se comparan en igualdad de condiciones (tripletes tipo FEC, FAC, CAF o CEF frente a CMF) (2). Un amplio estudio individual del CALGB ha demostrado que las antraciclinas deben administrarse a dosis óptimas para obtener el máximo beneficio, lo que no fue la norma en muchos de los estudios incluidos en el metaanálisis (3).

En la década de los 90, los taxanos fueron introducidos en estudios de terapia adyuvante del cáncer de mama operable. Se dispone de resultados maduros de cuatro estudios adyuvantes con paclitaxel (n=3) o docetaxel (n=1). Existen también datos de un cierto número de estudios donde los taxanos fueron utilizados en el contexto neoadyuvante.

El estudio CALGB 9344-INT 0148 fue designado para determinar si el aumento de dosis de adriamicina o

la adición de paclitaxel eran útiles como terapia adyuvante del cáncer de mama operable (4). Tres mil ciento veintiún pacientes con cáncer de mama y afectación axilar fueron randomizadas para recibir 4 ciclos de AC - ciclofosfamida (600 mg/m²) más una de tres diferentes dosis de adriamicina (60 mg/m², 75 mg/m² o 90 mg/m² con G-CSF)- seguido o no de 4 ciclos de paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). No hubo diferencias asociadas a la dosis de adriamicina. Las enfermas que recibieron paclitaxel tuvieron una reducción del riesgo de recaída del 17% (p=0,0023) y una reducción del 18% del riesgo de muerte (p=0,0064). En términos absolutos, el beneficio en SLE al añadir paclitaxel fue del 4% a los 4 años (74 vs 70%). El beneficio absoluto en supervivencia en el mismo momento fue del 3% (84 vs 81%). Un hecho intrigante de este estudio es la ausencia de beneficio al añadir paclitaxel en el subgrupo de mujeres con receptores hormonales positivos que recibió tamoxifeno. No obstante, este dato procede de un análisis retrospectivo de subgrupos no planeado en el diseño inicial.

Un estudio muy similar de NSABP comparó 4 ciclos de AC con 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel (225 mg/m² cada 3 semanas). Hasta el momento, se ha comunicado un incremento estadísticamente significativo en SLE (de aproximadamente 3% a 5 años en términos absolutos), aunque aún no se ha traducido en beneficio en SG (5). En este estudio tanto las mujeres con receptores hormonales positivos como negativos se beneficiaron de la adición de paclitaxel.

Hay numerosas sugerencias procedentes de estudios realizados en neoadyuvancia y enfermedad metastásica de que la administración cada 3 semanas de paclitaxel no es el régimen óptimo de suministro del fármaco. Un estudio del intergrupo, coordinado por CALGB (INT C9741/CALGB 9741), comparó diferentes formas de administración de AC seguido de paclitaxel en 2.005 mujeres con cáncer de mama y

ganglios positivos. Utilizando un diseño factorial 2x2, las enfermas fueron randomizadas a recibir una pauta secuencial de adriamicina, paclitaxel y ciclofosfamida o una pauta concurrente de AC seguido de paclitaxel, ambas administradas bien cada 3, bien cada 2 semanas con G-CSF (6). No hubo diferencias entre la administración concomitante o secuencial de los 3 fármacos. Sin embargo, la administración cada 2 semanas produjo una reducción del 26% de las recaídas y del 31% de las muertes frente a la administración cada 3 semanas, tras una mediana de seguimiento de 36 meses. El beneficio absoluto en términos de SLE a los 3 años se aproxima al 4%.

Los resultados del segundo análisis interino del estudio 001 del grupo BCIRG fueron presentados en la reunión de San Antonio (SABCS) del año 2003 (7). Este estudio comparó 6 ciclos de FAC y 6 ciclos de TAC

(docetaxel en lugar de 5-FU) como terapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos. Las pacientes fueron prospectivamente estratificadas de acuerdo con el número de ganglios axilares (1-3 frente a 4 o más). Tras una mediana de seguimiento de 55 meses, TAC redujo el riesgo de recaída en un 28% y el de muerte en un 30% respecto a FAC. Ello se tradujo en un beneficio absoluto del 9% en SLE (80 vs 71% $p=0,0010$) y del 4% en SG, a los 4 años. TAC se asoció con un porcentaje significativamente mayor de neutropenias febriles y astenia.

Todos estos estudios proporcionan evidencia tipo I de la eficacia de los taxanos como terapia adyuvante del cáncer de mama. La evidencia proporcionada es del máximo nivel tanto en reducción de recaídas como en aumento de supervivencia, el *end-point* más firme cuando se analiza la eficacia de un tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
2. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, 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; 14: 833-42.
3. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1253-9.
4. Craig Henderson I, Berry DA, Demetri GD. 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: 76-983.
5. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 6 (abstract #12).
6. 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.
7. 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. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2003 (abstract # 43).

En la enfermedad avanzada, ¿qué taxano utilizar?

E. ALBA CONEJO

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

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

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Todos los resultados de los estudios de quimioterapia en el cáncer de mama metastático hay que interpretarlos en relación a los factores pronósticos en el momento del diagnóstico, clásicamente la edad, estado general, intervalo libre de enfermedad, estado de los receptores hormonales, número y localización de las metástasis y tipo de tratamiento adyuvante previamente administrado (1). En general, cuando se interpretan los resultados de los estudios, hay que tener en cuenta que aproximadamente en un 25% de las pacientes la enfermedad progresará rápidamente haciendo infructuoso el tratamiento, que en otro 25% la enfermedad evolucionará de forma lenta y poco sintomática independientemente del tratamiento utilizado y el 50% restante es el que se beneficiará de un tratamiento adecuado (2). Asimismo, también es necesario tener en cuenta, que en series del siglo XIX en las que se estudiaron pacientes que no fueron tratadas con ningún procedimiento activo, la supervivencia a 5 años del diagnóstico fue del 18% (3).

En las pacientes que no han recibido antraciclinas en el tratamiento adyuvante o debutan con enfermedad metastásica. La inclusión de antraciclinas en los regí-

menes de quimioterapia es superior en tasa de respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia a los esquemas basados en CMF (4,5).

Paclitaxel y docetaxel son fármacos activos en el cáncer de mama metastático. Su papel en el tratamiento de primera línea ha sido estudiado en 11 ensayos aleatorizados, ya sea en monoterapia *versus* adriamicina (3 estudios) o combinados con una antraciclina (adriamicina o epirrubicina) *versus* la combinación de la misma antraciclina con un alquilante, y en un estudio con gemcitabina (8 estudios). Con la información aportada por estos ensayos, podemos concluir que la tasa de respuesta favorece a la rama con taxanos en 6/11 estudios, que el TTP/TTF favorece a la rama con taxanos en 3/11 y que la supervivencia favorece a la rama con taxanos en 2/11 estudios (en un estudio no hubo posterior tratamiento con taxanos en las pacientes que no los recibieron en primera línea) (6-16).

En el único estudio en el que se han combinado ambos fármacos en monoterapia frente a frente ha sido en el TAX 311. En este ensayo 449 mujeres con cáncer de mama metastático que habían fallado previamente a un tratamiento con antraciclinas (tratamiento previo con antraciclinas para la enfermedad metastásica o recurrencia en los 12 meses siguientes a un tratamiento adyuvante con estos fármacos) se aleatorizaron a recibir docetaxel 100 mg/m² en 1 hora o paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas cada 21 días hasta progresión o toxicidad no aceptable. Los objetivos primarios fueron tasa de respuesta y toxicidad. La tasa de respuesta fue similar en ambas ramas: 32% docetaxel y 25% paclitaxel (p= 0,10), pero el tiempo a la progresión (5,7 vs 3,6 meses) y la supervivencia general (15,4 vs 12,7 meses) respectivamente, fueron superiores con docetaxel. Docetaxel, en general fue más tóxico, con episodios más frecuentes de neutropenia febril, estomatitis, diarrea y astenia (17).

CONCLUSIÓN

El tratamiento con quimioterapia en el cáncer de mama debe ser individualizado en función de la situación clínica de la paciente, sus deseos y la experiencia previa del equipo asistencial. Las combinaciones de

taxanos y antraciclina parecen obtener un discreto aumento en la tasa de respuestas y probablemente en el tiempo a la progresión, pero no han demostrado impacto

sobre la supervivencia. En la única comparación existente de docetaxel versus paclitaxel, el primero se ha mostrado moderadamente más activo y más tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis MJ, et al. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the breast. Lippincott 2000. p. 749.
2. Smalley RV, et al. Cancer Res 1976; 36: 3911.
3. Bloom HJG, et al. Br Med J 1962; 2: 213.
4. A'Hern RP, et al. Br J Cancer 1993; 67: 801.
5. Fossati R, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 3439.
6. Paridaens R, et al. J Clin Oncol 2000; 18:724.
7. Sledge GW, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 588.
8. Chan S, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2341.
9. Luck HJ, et al. ProASCO 2000, abstract 280.
10. Jassem J, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1707.
11. Carmichel J, et al. ProASCO 2001, abstract84.
12. Biganzoli L, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3114.
13. Mackey JR, et al. ProASCO 2002, abstract 137.
14. Nabholz JM, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 968.
15. Zielinski C, et al. ProASCO 2003, abstract 26.
16. Bontenbal M, et al. ProESMO 2003, abstract 671.
17. Jones S, et al. SABCs 2003, abstract 10.

Tratamiento hormonal adyuvante

A. LLUCH HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

En cáncer de mama en estadios iniciales, los diversos meta-análisis realizados por el *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG), han demostrado que el tratamiento adyuvante (quimioterapia, hormonoterapia o ambos), disminuye el riesgo de recaída y prolonga la supervivencia. Pero sigue siendo un tema de debate, quiénes deben recibir quimioterapia adyuvante y qué tipo de tratamiento. Sin embargo, existe un consenso general en que el tratamiento hormonal adyuvante produce un beneficio en las mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos (RH).

Durante muchos años el principal agente ha sido el modulador selectivo del receptor de estrógeno (MSRE) el tamoxifén, sin duda uno de los mejores fármacos estudiados en oncología. No obstante, estudios recientes han comenzado a introducir otros tratamientos hormonales en mujeres premenopáusicas, como los análogos de la LHRH, y los inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas.

TAMOXIFÉN

La amplia experiencia en el tratamiento adyuvante con el tamoxifén ha sido revisada en numerosas ocasiones por el EBCTCG. En su más reciente publicación analizaron 55 ensayos aleatorizados, que incluía a 37.000 mujeres, y se obtuvieron mejores resultados con el tratamiento con el tamoxifén en pacientes con RE+, y las que recibían el tratamiento por 5 años. El efecto del tamoxifén fue bastante limitado en pacientes con RE- y en aquellas que lo recibieron por periodos de tiempo inferior a 5 años. De hecho, 5 años de tratamiento con tamoxifén produce una reducción del riesgo de recurrencia del 47% y una reducción del riesgo de muerte del 26%. La reducción de la mortalidad fue similar en pacientes con ganglios positivos y negativos.

Además el tratamiento adyuvante con tamoxifén durante 5 años se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral. La reducción del riesgo proporcional es mayor cuanto más prolongada es la administración del tamoxifén. El beneficio según el meta-análisis es independiente de la edad con una disminución proporcional del riesgo de 27% en menores de 50 años y de 31% en mayores de 50 años. Es también

independiente de la presencia de receptores en el tumor primario.

La Conferencia de Consenso sobre el Tratamiento Adyuvante del *National Institutes of Health Consensus Development* celebrada en noviembre de 2000, y el Consenso de Sant Gallen en 2001, y en 2003 reconocieron la importancia del tratamiento hormonal con tamoxifén en mujeres con cáncer de mama receptores positivos, independientemente de la edad, estado menopáusico, afectación axilar, tamaño tumoral, o uso de quimioterapia.

¿QUÉ PACIENTES SE PUEDEN BENEFICIAR DE AÑADIR QUIMIOTERAPIA AL TRATAMIENTO HORMONAL?

El tratamiento hormonal es reconocido como el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con RH+, sin embargo al disponer de agentes quimioterápicos activos que pueden aumentar el beneficio del tratamiento adyuvante se utilizan en asociación al tratamiento hormonal.

El EBCTCG realizó importantes observaciones:

En mujeres entre 50-69 años el asociar distintos tipos de quimioterapia al tratamiento con tamoxifén se asocia con una disminución de la mortalidad del 11% comparado con pacientes que sólo reciben tratamiento con tamoxifén. Por tanto está demostrado que la quimioterapia supone un beneficio en pacientes postmenopáusicas jóvenes, sobre todo en aquellas con un alto riesgo de recaída como son las pacientes con ganglios positivos.

Los resultados de dos estudios sobre tratamiento adyuvante con quimioterapia/hormonoterapia se presentaron en ASCO de 2002. El estudio del intergroup trial INT 0100, incluyó 1.477 pacientes postmenopáusicas con RH+/RH-, que fueron aleatorizadas a recibir 5 años de tamoxifén solo, *versus* 6 ciclos de quimioterapia con FAC junto con tamoxifeno durante 5 años, iniciando el tamoxifén al mismo tiempo que la quimioterapia, o FAC x 6 ciclos y posteriormente 5 años de tamoxifén. Los resultados fueron que a los 5 años, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo de pacientes con tamoxifén fue del 67 frente al 76% en las pacientes con quimioterapia más tamoxifén, a los 7 años fue del 79 y del 84% respectivamente. El análisis multivariante

demonstró que el beneficio se observa principalmente en las mujeres con al menos 4 ganglios afectos.

El otro estudio fue el del NSABP B-20, cuyo objetivo era evaluar la importancia de añadir tamoxifén durante 5 años, bien a CMF, o a metotrexate+5-FU en pacientes de cualquier edad con RH+. A los 8 años la SLE y la supervivencia global (SG) fueron significativamente superiores en el grupo que habían recibido quimioterapia + tamoxifeno (SLE 84 *versus* 77%, $p = 0,001$; y SG 92 *versus* 88%, $p = 0,018$). Aunque todas las mujeres, independientemente de la edad, se beneficiaron, de este beneficio fue mayor en pacientes menores de 50 años.

Si bien, el empleo de quimioterapia asociado a tratamientos hormonales es beneficioso en muchas pacientes con receptores hormonales positivos, hay que realizar una importante valoración del pronóstico individualizado de los factores de comorbilidad asociados y de la posible toxicidad, sobre todo en mujeres mayores de 70 años, porque en este subgrupo de edad la información es escasa y los resultados que existen sugieren que el beneficio es escaso.

ABLACIÓN OVÁRICA O SUPRESIÓN OVÁRICA CON ANÁLOGOS DE LA LHRH

La ablación ovárica es la forma más antigua de tratamiento sistémico del cáncer de mama. Inicialmente los ensayos sobre la ablación ovárica se centraron en el valor de la ooforectomía o la irradiación ovárica frente a no tratamiento.

En el análisis realizado por el EBCTCG en 1995 se confirmó que la ablación ovárica reduce en un 25% el riesgo de recurrencia anual y en un 24% el riesgo de muerte. Estos prometedores resultados en mujeres, independientemente del estado de los RH, unido al reconocimiento de que parte del beneficio de la quimioterapia quizás esté relacionado con la castración química producida, llevó a realizar estudios aleatorizados comparando la ablación ovárica o supresión con análogos de la LHRH con o sin tamoxifén *versus* quimioterapia adyuvante.

Los resultados de 8 estudios de este tipo (la mayoría de forma preliminar) pusieron de manifiesto que la ablación ovárica o supresión ovárica con o sin tamoxifén puede aportar un beneficio clínico similar al observado con 6 meses de tratamiento con quimioterapia tipo CMF.

No obstante se deben valorar muy bien algunas limitaciones sobre esta estrategia terapéutica: sólo dos de estos estudios han sido publicados. En la mayoría de ellos se utilizó la quimioterapia tipo CMF, y no se utilizaron antraciclinas. En ninguno de los estudios se administró tamoxifén en la rama que recibían quimioterapia. En cuatro de los estudios en la rama de ablación/supresión ovárica se administraba también tamoxifén.

No obstante parece razonable considerar la ablación o supresión ovárica como una alternativa a la quimioterapia en pacientes premenopáusicas con RH+ que necesitan o quieren evitar los efectos secundarios de la qui-

mioterapia, particularmente si el riesgo de recaída es bajo.

El EBCTCG y varios ensayos individuales han establecido el beneficio del tratamiento con tamoxifén en pacientes premenopáusicas con RH+, independientemente de la afectación ganglionar, si bien la quimioterapia adyuvante juega un papel muy importante en el tratamiento de estas pacientes.

El papel de la ablación/supresión ovárica con o sin tamoxifén es una cuestión importante en todas las pacientes premenopáusicas, incluidas aquellas que reciben quimioterapia, pero es especialmente importante en mujeres menores de 35 años, quienes parecen tener un peor pronóstico cuando son tratadas sólo con quimioterapia.

Recientemente tres estudios investigan este aspecto de forma más rigurosa. El estudio del intgroup INT 0101 compara 6 ciclos de FAC frente a 6 ciclos de FAC seguido de 5 años de tratamiento con análogos de la LHRH (goserelin) con o sin tamoxifén en mujeres premenopáusicas con afectación ganglionar y RH+. El tratamiento con FAC seguido de goserelin y tamoxifén mejora la SLE comparado con FAC+goserelin, si bien los resultados de FAC+goserelin no demuestra diferencias significativas frente a FAC solo. Al analizar por subgrupos, se observó mejor SLE al añadir goserelin en las mujeres menores de 40 años. Además en un análisis efectuado posteriormente en 1.000 pacientes en las que se habían efectuado estudio de los niveles de estrógenos, se observa que el beneficio del goserelin, se limita a las pacientes a las que la quimioterapia no induce amenorrea.

Otro estudio del IBCSG el ensayo VIII, trató pacientes con ganglios negativos independientemente del estado de RH, con 6 ciclos de CMF, *versus* 18 meses con goserelin *versus* la combinación de ambos. Los resultados publicados recientemente con 1.063 pacientes analizadas muestran beneficio significativo en SLE, al añadir goserelin al CMF, en el subgrupo de pacientes jóvenes, menores de 40 años con receptores hormonales positivos.

Finalmente el tercer estudio el ZIPP. Se incluyeron 2.631 pacientes premenopáusicas estadios I y II, que después de la quimioterapia adyuvante, fueron aleatorizadas a 2 años de tratamiento con goserelin, tamoxifén o la combinación de ambos u observación. Tras una mediana de seguimiento de 4 años, la SLE es significativamente superior en las pacientes que habían recibido goserelin. El beneficio fue mayor en pacientes con RE+.

Hay incertidumbre sobre cómo integrar la ablación ovárica cuando se administra quimioterapia, así como el papel de la supresión ovárica más tamoxifén o inhibidores de la aromataza en el tratamiento de mujeres que no reciben tratamiento con quimioterapia o que permanecen en situación de premenopausia tras la quimioterapia.

A pesar de las limitaciones de los estudios, tanto la Conferencia de Consenso del NIH de 2000, como la conferencia de St. Gallen de 2001 y 2003 aprobaron la ablación/supresión ovárica como tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con RH+.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA EN MUJERES POSTMENOPAÚSICAS RH+

En la última década han tenido un rápido desarrollo en el tratamiento del cáncer de mama la nueva generación de inhibidores selectivos de la aromatasa (IA) (letrozol, anastrozol y exemestano). La primera generación de estudios como tratamientos de segunda línea hormonal en cáncer de mama avanzado, mostraron que los IA eran superiores al tratamiento con progestágenos. La segunda generación de ensayos demostraron que los tratamientos con IA eran comparables o superiores al tratamiento con tamoxifén como tratamiento hormonal de primera línea. Actualmente poseemos ya datos de un estudio de comparación de estos IA (anastrozol) *versus* tamoxifén en el tratamiento adyuvante en mujeres postmenopaúsicas con RH+. También se está evaluando el tratamiento de IA después de 5 años de tamoxifén, así como IA seguidos de tamoxifén, y la combinación de ambos. Poseemos datos de dos ensayos importantes en adyuvancia con inhibidores de la aromatasa: el estudio ATAC (tamoxifén *versus* anastrozol) y el estudio de letrozol *versus* placebo tras 5 años de tamoxifén.

Anastrozol es un IA aprobado como primera línea de tratamiento hormonal en pacientes postmenopaúsicas con cáncer de mama metastático o localmente avanzado con receptores hormonales positivos o desconocidos. Los resultados del estudio ATAC fueron publicados en 2002, el primer estudio con IA en la adyuvancia. Este estudio incluyó 9.366 pacientes postmenopaúsicas y fueron aleatorizadas a: tamoxifeno *versus* anastrozol *versus* la combinación de ambos. La edad media fue de 63 años, y dos tercios de las pacientes tenían más de 60 años. Aproximadamente el 20% de las pacientes recibieron quimioterapia antes de la aleatorización. Los primeros resultados publicados en junio de 2002, con una mediana de seguimiento de 33,3 meses y un total de 1.079 eventos, mostraron una SLE de 89,4% y de 87,4% (hazard ratio 0,83 [95% intervalo de confianza 0,71-0,96] ($p = 0,013$) para Arimidex® y tamoxifén respectivamente. El beneficio absoluto fue del 2%. También se observó en este estudio una disminución más importante del cáncer de mama contralateral en las pacientes tratadas con anastrozol. No se disponen de datos de supervivencia. Sorprendentemente, los resultados de la combinación de anastrozol y tamoxifén fueron similares a los de tamoxifén solo. Los datos iniciales de toxicidad sugieren que tamoxifén se asoció con síntomas tromboembólicos, mientras que anastrozol se asoció con síntomas musculoesqueléticos.

En el Simposium de San Antonio de 2002 el Dr. Buzdar presentó los datos con una mediana de seguimiento de 47 meses y un número de eventos de 1.373. Los autores sugieren que los nuevos datos muestran un beneficio para anastrozol que se mantienen a lo largo del tiempo. Confirmando los resultados previos, se observa que la reducción del cáncer de mama contralateral es mayor en el subgrupo de pacientes con RH positivos (odds ratio = 0,56, $p = 0,042$ anastrozol *versus* tamoxifeno). La SLE estimada a los 4 años fue del 86,9% para anastrozol y 84,5% para tamoxifén. La dife-

rencia absoluta entre ambos grupos de tratamiento continúa incrementándose con el tiempo. Aunque los investigadores destacan el insuficiente número de eventos que han ocurrido para poder realizar un análisis más maduro de los datos.

En el simposium de San Antonio de 2003 se presentaron varias comunicaciones de diversos aspectos del estudio ATAC. Dowsett presentó un análisis retrospectivo sobre la SLE del estudio ATAC, en relación con el estado de RE y RPg. En dicho análisis, constatan que el hazard ratio más favorable para el anastrozol frente al tamoxifén, ocurre en los tumores RE+RPg- (1.370 pacientes) (0,48; 0,33-0,71), mientras que para los tumores RE+ RPg+ (5.704 pacientes) es de 0,82 (0,65-1,03). En la discusión de la presentación quedó claro que el análisis retrospectivo de RPg no fue ni centralizado ni homogéneo en cuanto a la técnica empleada. Los autores postularon en la discusión una teoría según la cual, anastrozol resultaría más útil en estos tumores, en los que la expresión de c-erbB2 se cosegregaría con el estatus hormonal RPg-.

En relación también con el estudio ATAC, en la sesión de pósters se comunicaron los resultados a dos años sobre la densidad mineral ósea (DMO), comparando las 308 mujeres del subestudio con un control observacional de 46 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama sin tratamiento hormonal adyuvante. Las mujeres tratadas con anastrozol presentaron patrones densitométricos desfavorables, con pérdidas a los dos años de -4 y -3,2% en la DMO de columna lumbar y cadera respectivamente, mientras que las mujeres tratadas con tamoxifén presentaron ganancias en mineralización ósea de +1,9 y +1,2% respectivamente. Existe un análisis programado a los 5 años para valorar si existe estabilización o no de la pérdida de DMO en las mujeres tratadas con anastrozol.

En el momento actual, es razonable considerar el tratamiento con tamoxifén o anastrozol un tratamiento eficaz en mujeres postmenopaúsicas con RH+. El tratamiento con anastrozol puede ser el tratamiento de elección en aquellas mujeres con receptores hormonales positivos y en aquellas en las cuales el tamoxifén ofrezca riesgos importantes. De la misma forma, el tratamiento con tamoxifén puede ser el de elección en mujeres con osteoporosis.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA TRAS EL TRATAMIENTO CON TAMOXIFÉN

Muchos estudios nacionales e internacionales están siendo realizados con la finalidad de conocer la estrategia más óptima del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos. Se está explorando la duración óptima del tratamiento endocrino, la secuencia óptima del tamoxifén y los inhibidores de aromatasa, y cuál es el momento si lo hay, de administrar el tamoxifén como parte del tratamiento adyuvante.

En el último simposium de San Antonio, Boccardo y cols. sugirieron que puede existir una ventaja en aque-

Las pacientes que reciben anastrozol tras haber recibido tamoxifén. Presentaron un estudio en pacientes postmenopáusicas con RH+ y ganglios positivos, que fueron aleatorizadas tras haber tomado 2-3 años de tamoxifén a recibir tamoxifén hasta los 5 años o a recibir anastrozol hasta completar los 5 años de tratamiento adyuvante. Las pacientes habían recibido previamente quimioterapia y/o radioterapia. Se incluyeron 448 pacientes en el estudio. La edad media fue de 63 años, presentaron RE+ 86% de las pacientes tratadas con tamoxifén y 91% de las pacientes tratadas con anastrozol. Con una mediana de seguimiento de 36 meses se produjeron 45 eventos en las pacientes del grupo de tamoxifeno y 17 eventos en las pacientes que recibían anastrozol después del tamoxifén. La SLE fue estadísticamente superior en las pacientes que recibieron el tratamiento secuencial comparadas con aquellas que recibieron tamoxifén durante 5 años. Aunque este es un ensayo modesto en cuanto al tamaño de la muestra, los resultados ayudan a incrementar nuestro conocimiento en cuanto que la incorporación de IA a la terapéutica adyuvante ofrece una mayor reducción del riesgo de recaída que cuando utilizamos el tamoxifén solo.

El NCIC publicó en noviembre de 2003 en el *The New England Journal of Medicine*, el estudio MA-17, que ha producido un gran interés por las implicaciones que puede comportar en las mujeres postmenopáusicas que han finalizado el tratamiento adyuvante con 5 años de tamoxifén. Este estudio fase III incluyó 5.187 postmenopáusicas y evalúa la efectividad de dar tratamiento con 5 años de letrozol a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inicial, después de completar los cinco años de tratamiento con tamoxifén. El objetivo principal del estudio fue la SLE y los objetivos secundarios incluían SG, toxicidad y calidad de vida. Las pacientes elegibles eran postmenopáusicas, RE+ y/o RPg + o receptores desconocidos, y que hubieran completado 4,5 a 6 años de tamoxifén.

Se había planeado de forma prospectiva un análisis interino cuando se hubieran producido 171 y 343 eventos. Con una mediana de seguimiento de 2,4 años se habían producido 207 casos de recurrencia a distancia, recurrencia locorregional, o de cáncer en la mama contralateral; de ellos 75 se presentaron en el grupo de letrozol y 132 en el grupo placebo, mostrando una reducción del 43% en la tasa de recurrencia en las pacientes tratadas con letrozol y una diferencia del 5% en la SLE después de tres años de seguimiento en el mismo grupo. La supervivencia libre de enfermedad estimada a los 4 años para el grupo de letrozol *versus* placebo fue de 93 y 87% ($p = 0,00008$) respectivamente.

Una reducción también significativa se observó tanto para las pacientes con ganglios positivos como negativos. Cuarenta y dos mujeres en el grupo placebo y 31 en el grupo de letrozol murieron, obteniéndose una $p = 0,25$ sin significado estadístico para la comparación en la supervivencia global. También se observó una reducción del riesgo del 46% en la incidencia de cáncer de mama contralateral en aquellas pacientes que recibieron letrozol. Sofocos, artralgias y mialgias fueron más frecuentes en el grupo de letrozol, pero el sangrado vaginal fue menos frecuente. Se diagnosticaron 5,8% de nuevos casos de osteoporosis en este grupo y 4,5% en el grupo placebo ($p = 0,07$), pero la tasa de fracturas fue similar para ambos grupos (3,6 *versus* 2,9%).

Debido a que los resultados obtenidos fueron mejores a los esperados, el comité de seguridad del estudio decidió publicar los resultados iniciales e informar a las participantes de los mismos, recomendando el tratamiento con letrozol para las pacientes del grupo placebo. Sin embargo debido a esta decisión la utilidad clínica de estos resultados puede ser disminuida, porque el seguimiento será afectado al eliminarse el grupo placebo. Aunque el seguimiento y la evaluación tanto de la eficacia como de la seguridad del tratamiento con letrozol tras tamoxifén se podrá realizar. La duración óptima del tratamiento no podrá ser contestada en este estudio y deberá ser evaluada en otros estudios prospectivos.

CUESTIONES PENDIENTES DE SER DEFINIDAS EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HORMONAL

1. ¿La selección del tratamiento hormonal debe ser realizado sólo en base a los RH? ¿La sobreexpresión de Her-2 debe intervenir en la decisión?

2. ¿Papel de los análogos de la LH-RH en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama? ¿Forma de utilizarlos, solos o en combinación con otra maniobra hormonal y/o quimioterapia?

3. En pacientes jóvenes, es las que tras la QT no se produce amenorrea, ¿debemos utilizar los análogos de la LHRH? ¿Asociado o no a tamoxifén?

4. ¿Existe algún subgrupo de pacientes postmenopáusicas que deba recibir sólo tratamiento hormonal?

5. ¿Papel definitivo de los inhibidores de la aromataasa en el tratamiento adyuvante? ¿Duración del tratamiento? ¿En qué momento debemos utilizarlos?

6. ¿Cómo se puede prevenir la osteoporosis y el riesgo de fracturas? ¿Qué papel pueden tener los bifosfonatos?

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869-74.
2. Albain K, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). ASCO 38th Annual Meeting, May 18th-21st 2002, Orlando, Florida (Abstr 143).
3. Baum M, Houghton J, Sawyer W, et al. Management of premenopausal women with early stage breast cancer: is there a role

- for goserelin. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May: 12-15, 2001; San Francisco, California. Abstract 103.
4. Baum M, et al. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women. *Br Cancer Res Treat* 2001; 69: 210.
 5. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
 6. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al, on Behalf of the Italian Tamoxifen Arimidex (ITA) trial. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82 (Supl. 1): S6. Abstract 3.
 7. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 620.
 8. Buzdar A. The ATAC ('arimidex', tamoxifen, alone or in combination) trial in postmenopausal women with early breast cancer – updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. *Breast Cancer Res Treat* 77: 295, 2003.
 9. Davidson NE. Combined endocrine therapy for breast cancer: new life for an old idea? *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 859-60.
 10. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 67-71.
 11. Dowsett M, on Behalf of the ATAC Trialists Group. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Supl. 1): S6. Abstract 4.
 12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451.
 13. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB2-positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808.
 14. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (4): 931-42.
 15. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: Need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 44-51.
 16. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting high-lights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
 17. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1793-802.
 18. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women with early breast cancer completing five years of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Supl. 1): abstract 42.
 19. Hortobagyi, G. Future directions in the endocrine therapy of breast cancer *Breast Cancer Res and Treat* 2003; 1-3.
 20. Houghton J, Baum M, Rutqvist LE, et al. The ZIPP trial of adjuvant zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: an update at five years. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000: 359. Abstract.
 21. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57 (1): 25.
 22. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer. November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 5-15.
 23. Pico C, Martin M, Jara C, et al. Epirubicin-cyclophosphamide chemotherapy plus tamoxifen administered concurrent versus sequential: randomized phase III trial in post-menopausal node-positive breast cancer patients: GeiCAM 9401 study. *ASCO 38th Annual Meeting, May 18th-21st 2002, Orlando, Florida* (Abstr 144).
 24. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet.* 2002; 359: 2131-9.
 25. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3317-27.

Cáncer de próstata

J. CASSINELLO ESPINOSA

Unidad de Oncología. Hospital Universitario de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer en el mismo. En los pacientes con enfermedad diseminada se usan tratamientos hormonales, de elección en esta situación, a las que responden en el 80% de los casos. Lamentablemente, todos los pacientes progresan al tratamiento hormonal en un intervalo de 18 meses aproximadamente. La retirada del antiandrógeno y las segundas líneas hormonales pueden conseguir entre un 14 y 45% de respuestas pero de corta duración.

Con la quimioterapia y con los nuevos fármacos biológicos en investigación, se han abierto nuevas puertas en una enfermedad en la que, hasta hace unos años, el fracaso hormonal había cerrado toda posibilidad de tratamiento y a la que prácticamente no había tenido acceso la oncología médica.

La utilización de los nuevos fármacos quimioterápicos y sus combinaciones han demostrado respuestas objetivas y sintomáticas, mejorar los intervalos de progresión y, probablemente, una prolongación de la supervivencia en pacientes hormono-rrefractarios. Repase-mos brevemente el estado de la quimioterapia en el cáncer de próstata avanzado.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA: VISIÓN GENERAL

Tras el fracaso de la primera línea hormonal no existe una segunda línea hormonal de elección, por lo que el uso de una u otra maniobra deberá ser individualizado en cada paciente: ketoconazol, antiandrógenos a dosis elevadas, etc. Sea cual sea la segunda línea hormonal elegida, finalmente todos los cánceres de próstata avanzados se van a transformar en hormono-resistentes y, por tanto, no susceptibles de ninguna maniobra hormonal. La supervivencia mediana de estos pacientes es de 9-12 meses y el 60% presenta enfermedad ósea. Las complicaciones que pueden aparecer en esta situación pueden ser graves, a destacar las fracturas patológicas o compresiones medulares presentes en el 30% de los casos. Por otra parte, es habitual que se presenten cuadros de anemia, caquexia, posibilidad de sepsis, etc.

Estos pacientes van a recibir quimioterapia como único tratamiento útil en esta situación.

Hasta 1994, el carcinoma de próstata se consideraba un tumor refractario a la quimioterapia, con cifras globales de respuesta que oscilaban entre el 4,5 y 8,7%. Esta situación se ha modificado sustancialmente hoy día. Las diferencias entre el tratamiento citostático en el pasado y en el momento actual son, fundamentalmente, las siguientes:

—La población hormonorrefractaria que recibía tratamiento con quimioterapia era muy anciana, acudía muy deteriorada y la toxicidad generada con el tratamiento era muy elevada. Hoy en día, los pacientes son enviados al oncólogo en mejor situación y existe un mejor tratamiento de apoyo.

—No se disponía de agentes muy activos para esta enfermedad; en la actualidad, existen nuevos fármacos (entre ellos destacan los taxanos) con actividad demostrada en el cáncer de próstata hormonorrefractario que incluso podrían demostrar un aumento de la supervivencia frente a agentes más clásicos (mitoxantrone).

—Existían dificultades metodológicas en la evaluación de la posible respuesta al tratamiento, dada la complejidad de la medición de la respuesta en el hueso, lugar más frecuente de metástasis. Hoy en día, contamos con consensos de respuesta bioquímica (reducción del PSA superior al 50% durante un cierto periodo de tiempo) como subrogado de respuesta en estos pacientes.

ESTRICTA DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES Y DE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia es necesario precisar a qué tipo de paciente se le ofrece, dada la heterogeneidad de la población con cáncer de próstata avanzado que acude al oncólogo. Así, algunas preguntas que debemos hacernos ante el paciente son las siguientes:

1. ¿Es un paciente sintomático o únicamente presenta recaída bioquímica con elevación de PSA?
2. ¿Presenta enfermedad medible o sólo disponemos de los niveles de PSA como criterio de respuesta?
3. Su situación ¿sólo permite intentar aumentar su

calidad de vida con control sintomático y alivio del dolor?

4. ¿Son objetivos razonables en el paciente el aumento del tiempo a la progresión y la prolongación de la supervivencia?

Con todas estas consideraciones se han definido cuatro grupos de pacientes con características propias: 1) pacientes con enfermedad medible en progresión; 2) pacientes con metástasis óseas en progresión; 3) pacientes con PSA en ascenso pero asintomático y estabilidad en las lesiones metastáticas; y 4) pacientes con elevación de PSA sin evidencia de enfermedad.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CLÁSICOS

Entre los fármacos denominados clásicos en el tratamiento del cáncer de próstata, se encuentran las antraciclinas, los agentes alquilantes, la mitomicina C, el 5-fluorouracilo, el mitoxantrone y el etopósido. En la tabla I se exponen las combinaciones de quimioterapia más utilizadas en la era pretaxanos en el cáncer de próstata.

TABLA I

COMBINACIONES CLÁSICAS DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORREFRACTARIO

Régimen	RG	PSA <50% (med.)	Sup.
Adriamicina + ciclofosfamida	33%	28%	11,6
Etopósido + epirubicina + carboplatino	12%	25%	11
Ciclofosfamida + etopósido	35%	25%	11
Ketoconazol + adriamicina	58%	55%	15,5
Mitomicina D + adriamicina + 5-fluorouracilo	7,9%	16%	9

RG: respuesta global; PSA: antígeno prostático específico; Sup.: supervivencia; med.: mediana.

MITOXANTRONE CON CORTICOIDES

Dos ensayos aleatorizados iniciales demostraron que la quimioterapia con mitoxantrone asociada a corticoides producía una mayor tasa de respuesta de PSA, una mayor tasa de paliación de síntomas y una mejoría de la calidad de vida frente a un tratamiento exclusivamente con corticoides en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente. El primer estudio lo realizó Tannock, que aleatorizó a pacientes con enfermedad metastásica a recibir mitoxantrone más prednisona frente a sólo prednisona (1); se objetivó un descenso de PSA superior al 50% en el 34% de los pacientes asignados al grupo de quimioterapia frente a tan sólo el 21% en el grupo de prednisona. Aunque se consiguió un mejor control del dolor y un mayor tiempo de control clínico, no se demostró ninguna ventaja en la supervivencia. Una eva-

luación económica publicada años después descartaba costes adicionales para el tratamiento de quimioterapia. Este estudio sirvió para la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) del mitoxantrone en el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata hormonorrefractario. El segundo estudio lo realizó Kantoff con características similares y fue publicado en 1999 (2). Demostraba también la superioridad de la combinación de mitoxantrone y corticoides frente al grupo de sólo corticoides. Estos dos estudios constituyeron el primer paso para dejar de considerar el cáncer de próstata una enfermedad quimiorresistente y han estimulado la investigación clínica con nuevos fármacos quimioterápicos basados en diferentes mecanismos de acción.

OTROS ESTUDIOS CON ANTRACICLINAS

Entre los estudios recientes con antraciclinas y otros agentes antitubulina se encuentra el que combina 4-epirubicina 30 mg/m² cada 2 semanas, etopósido 50 mg/m² oral días 1-7 y dexametasona 1,5 mg oral a días alternos. En el 50% de los 32 pacientes incluidos se observó una reducción superior al 50% del PSA (95% IC 32-68%) con un tiempo medio de progresión bioquímica de 5 meses (rango 4-9 meses). La toxicidad fue escasa con sólo 4 pacientes (12%) con leucopenia G4 (3).

NUEVOS ESTUDIOS CON ALQUILANTES

Un estudio fase II con la combinación de ciclofosfamida oral, prednisona y dietilestilbestrol (DES) ha sido también publicado recientemente. En este estudio, 36 pacientes evaluables fueron tratados con ciclofosfamida oral 100 mg al día días 1-20, prednisona 10 mg día y DES 1 mg continuo en ciclos de 30 días. Se añadió warfarina como profilaxis de trombosis venosa. De los 36 pacientes 15 mostraron una respuesta > 50% en el PSA. La supervivencia mediana fue de 16 meses y los cuestionarios de calidad de vida fueron favorables. Este esquema es bien tolerado y muestra una interesante actividad en esta enfermedad (4).

FOSFATO DE ESTRAMUSTINA

FOSFATO DE ESTRAMUSTINA Y MITOXANTRONE

En la actualidad, contamos con la estramustina, los alcaloides de la vinca y los taxanos, así como con un gran número de fármacos en investigación dirigidos contra nuevas dianas moleculares.

El fosfato de estramustina (Estracyt®), es un conjugado de mostaza nitrogenada con fosfato de estradiol. Actúa mediante la inhibición del ensamblaje de los microtúbulos, lo que parece tener un efecto sinérgico con los alcaloides de la vinca y con los taxanos, que actúan a nivel de la tubulina. La reciente introducción

de estos agentes inhibidores de la tubulina (taxanos, vinorelbina y la ya más clásica vinblastina) ha dado paso a la realización de numerosos estudios con agentes únicos o en combinación con fosfato de estramustina.

El fosfato de estramustina, como agente único, tiene una limitada actividad en el cáncer de próstata hormono-refractario. En combinación con quimioterapia, por el contrario, se obtienen importantes tasas de respuesta, con actividades que en algunos casos superan el 50-60%. Las complicaciones trombóticas asociadas a la estramustina son uno de los efectos secundarios más frecuentes y preocupantes. Para disminuir la frecuencia de estas complicaciones tromboembólicas se han propuesto dos estrategias: a) pautas con dosis más bajas y menor tiempo de administración de estramustina; b) utilización profiláctica de ácido acetilsalicílico (AAS) o dicumarínicos. Ambos aspectos los trataremos más adelante cuando exponamos las últimas experiencias publicadas con la asociación de estramustina y quimioterapia.

Cabe señalar aquí que tras los estudios de Tannock y Kantoff con mitoxantrone, parecía lógico ensayar la combinación estramustina con mitoxantrone. Así en una reciente publicación (5), 29 pacientes recibieron estramustina a dosis continuas de 140 mg tres veces al día y mitoxantrone 20 mg dosis total. Se obtuvieron respuestas en el PSA con reducción de más del 50%, en el 50% de los pacientes, un tiempo de respuesta mediano de 9,2 meses y una supervivencia mediana de 15 meses. La toxicidad fue hematológica pero sin trascendencia clínica. Esta interesante combinación está planeada que se evalúe en estudios fase III para establecer su impacto real sobre la supervivencia.

VINBLASTINA Y VINOELBINA: COMBINACIONES CON ESTRAMUSTINA Y DOCETAXEL

La *vinblastina* se ha estudiado en gran medida en el cáncer de próstata. En monoterapia administrada en infusión continua presenta un 21% de respuestas (6). En combinación con estramustina presenta un efecto sinérgico, con respuestas en el PSA del 40 al 54%. Se han realizado dos fases III con estramustina y vinblastina; en uno de ellos se comparó 4 mg/m² semanal con o sin estramustina 600 mg/m² día durante 6 semanas (7). Se obtuvo con la combinación un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la duración de respuestas de PSA, sin impacto inicial en la supervivencia. Una reciente actualización de este estudio confirmaba la mejor supervivencia libre de progresión con la combinación (3,7 frente a 2,2 meses, p<0,004), además de conseguir un mayor número de pacientes con un descenso mantenido de PSA de al menos el 50%: 25,2 frente al 3,2, p<0,0001). La supervivencia global fue sólo marginalmente superior: 12,5 meses frente a 9,4 meses; p=0,051) (8) Además, en dos estudios se demostró una disminución del dolor con una toxicidad moderada. Una reciente experiencia (n = 25) con vinblastina en infusión continua a dosis de 1,5 mg/m²/día durante 5 días en combinación con tamoxifeno 200 mg/kg/d durante 2

días en ciclos de 21 días, no mostró actividad alguna con esta asociación (9).

La vinorelbina, alcaloide semisintético de la vinca, ha demostrado ser activa también en el cáncer de próstata (10). A dosis de 25 mg/m² los días 1, 8 cada 21 y en combinación con estramustina administrado tres veces al día durante 14 días, se obtuvo una disminución mantenida >50% en 6 de 25 pacientes (RG 24%, IC 95% 9-45). La supervivencia mediana fue de 14,1 meses (11). Otro estudio fase II también con vinorelbina (20 mg/m² semanales) y estramustina (280 mg tres veces al día durante tres días por semana) produjo en 15 de 21 pacientes un descenso superior al 50% en el PSA mantenido durante al menos 2 meses (12) (RG 71%, IC 95%:49-89%).

Otras experiencias recientes publicadas asocian vinorelbina 25 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días con prednisona 12 mg al día en pacientes refractarios a la hormonoterapia. En el 36% de los pacientes (n = 30) se encontró una reducción del PSA superior al 50% y en el 44,4% se registró una mejoría del dolor (13).

Finalmente, un estudio fase II (n = 21) con vinorelbina (20 mg/m²) y docetaxel a dosis bajas (25 mg/m²) los días 1 y 8 cada 21 días fue bien tolerada y se mostró activa en pacientes hormono-refractarios el 60% de los pacientes presentaron reducción del PSA (14). Este esquema se muestra muy interesante y debe ser evaluado en estudios fase III para conocer su valor real en esta enfermedad.

TAXANOS: PACLITAXEL Y DOCETAXEL

COMBINACIONES DE TAXANOS CON ESTRAMUSTINA

Los taxanos son una de las familias de fármacos que mayor actividad han mostrado en el cáncer de próstata. Estos fármacos se unen a la tubulina e interfieren en la despolimerización de los microtúbulos, necesaria para completar la división celular. Debido a su mayor capacidad de unión a la tubulina, el docetaxel, *in vitro*, es algo más potente en la inducción del ensamblaje de los microtúbulos que el paclitaxel. Por otra parte, los taxanos tienen también una actividad proapoptótica, al actuar sobre proteínas antiapoptóticas bcl-2 y bcl-x. Docetaxel tiene una capacidad 100 veces mayor de fosforilar bcl-2 que paclitaxel en líneas celulares de cáncer de próstata.

Aunque ambos fármacos son activos como agentes únicos, la sinergia de actuación que presentan con estramustina hace que la combinación sea todavía más activa.

TAXANOS COMO AGENTES ÚNICOS

La administración tanto de paclitaxel como de docetaxel como agentes únicos ha mostrado tasas significativas de respuesta en el PSA en pacientes con cáncer de próstata (Tabla II), tanto en administración semanal como cada tres semanas.

TABLA II

ACTIVIDAD DE PACLITAXEL Y DOCETAXEL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORREFRACTARIO

<i>Autor</i>	<i>Pauta</i>	<i>n</i>	<i>R en PSA 50%</i>	<i>SV (mediana, meses)</i>
<i>Docetaxel</i>				
Friedlander (15), 1999	75 mg/m ²	21	38	NR
Picus (16), 1999	75 mg/m ²	35	46	12
Berry, 2001	36 mg/m ² /sem.	60	41	9,4
Gravis (17), (2003)	35 mg/m ²	30	48	NR
<i>Paclitaxel</i>				
Roth (18), 1993	135-170 mg/m ²	23	43	9
Trivedi (19), 2000	150 mg/m ²	18	39	13,5

n: número; R en PSA: respuesta en antígeno prostático específico; sem.: semana; SV: supervivencia

TAXANOS Y ESTRAMUSTINA

Como ya se ha comentado, existe una sinergia entre los taxanos y el fosfato de estramustina tanto en su acción antimicrotúbulo como en la fosforilación de bcl-2. Esta sinergia demostrada in vitro ha motivado la puesta en marcha de estudios clínicos con esta combinación.

En asociación con estramustina (20), la dosis recomendada de docetaxel administrado cada tres semanas es de 60-70 mg/m². Las tasas de respuesta con esta combinación fueron superiores al 50% (descenso del PSA mayor del 50%). En el estudio de Petrylak la mediana de supervivencia fue de 22,8 meses, superior a la supervivencia habitual en estos pacientes (21). Debe señalarse que con esta combinación se produjeron un 10% de episodios tromboembólicos G3-G4. Con el paclitaxel la dosis cada tres semanas en combinación con estramustina ha sido de 225 mg/m²; esta combinación también se ha asociado a la aparición de

fenómenos trombóticos de forma significativa.

Con el fin de reducir la frecuencia de estos fenómenos trombóticos se han empleado pautas más reducidas de estramustina en asociación con docetaxel: 42 pacientes recibieron docetaxel 70 mg/m² cada 21 días y estramustina 280 mg cada 6 horas en un total de seis dosis; en este estudio, todos los pacientes recibieron un anticoagulante oral durante el tratamiento. Con esta pauta terapéutica, la toxicidad más frecuente fue la neutropenia y no se observaron fenómenos trombóticos (22).

Además de la administración cada tres semanas, también se ha investigado la administración de los taxanos con pautas semanales. Docetaxel administrado semanalmente produce una menor incidencia de leucopenia pero una mayor incidencia de astenia. La eficacia de la administración semanal de docetaxel y paclitaxel, en combinación con estramustina, es similar a la obtenida con pautas de cada tres semanas, tal y como se comprueba en estudios recientemente publicados (Tablas III y IV).

TABLA III

ESTUDIOS DE FASE II DE DOCETAXEL CON ESTRAMUSTINA

<i>Autor</i>	<i>Pauta</i>	<i>n</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SV med. (m)</i>
<i>Docetaxel cada tres semanas</i>				
Petrylak, 2000	70 mg/m ² E 280 mg x 3 d 1-5	35	74; 57 (PSA 50; RO)	22
Sinibaldi, 2002	70 mg/m ² E 280 mg/6 h x 6 dosis	42	45; 25 (PSA 50; RO)	13,5
<i>Docetaxel semanal</i>				
Copur (23), 2001	35 mg/m ² d2 y 8/21d E 420; 280 x 5 D 1-3	30	76; 58 (PSA 50; RO)	12
Moyano (24), 2003	36 mg/m ² d2-8-15/28 E 280 x 3/d D1-3	18	81; 20 (PSA 50; RO)	NR

n: número; TR: tasa de respuesta; SV med.: supervivencia mediana; M: meses; d: días; PSA: antígeno prostático específico; RO: respuesta objetiva

TABLA IV
ESTUDIOS DE FASE II CON PACLITAXEL CON ESTRAMUSTINA

Autor	Pauta	n	TR (%)	SV med. (m)
<i>Paclitaxel cada 21 días</i> Hudes (25), 1997	120 mg/m ² E 600 mg/m ² d	34	53; 45 (PSA 50; RO)	17
<i>Paclitaxel semanal</i> Haas (26), 2001	70-118 mg/m ² 3 h x 6/8 s E 600 mg/m ² /d	24	38; 46 (PSA 50; RO)	19
Hudes (27), 2001	90 mg/m ² d2 x 6/8 s E 280 x 3/d D1-3	63	58; 27 (PSA 50; RO)	17
Ferrari (28), 2001	40-90 mg/m ² x 6/8 s	18	50; 33 (PSA 50; RO)	NR
Athanasiadis (29) 2003	60 mg/m ² x 6/8 s E 520 mg c/12 h	41	61; 22 PSA 50; RO	17

n: número; TR: tasa de respuesta; SV med.: supervivencia mediana; m: meses; d: días; PSA: antígeno prostático específico; RO: respuesta objetiva

OTRAS COMBINACIONES CON TAXANOS

Conocida la actividad de docetaxel como agente único en pacientes hormonorrefractarios y la de ketoconazol como segunda línea hormonal, se ha realizado un estudio fase I (n=26) para conocer la tolerancia de la combinación y las posibles interacciones farmacológicas que pudieran derivarse de la común metabolización hepática de ambas drogas por el sistema del citocromo p450. La dosis recomendable para la fase II es de ketoconazol 400 mg dos veces al día y docetaxel 55 mg/m² cada 21 días (30).

OTROS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Se ha publicado recientemente un estudio fase II randomizado que compara oxaliplatino (130 mg/m²) como agente único frente a la combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo en infusión continua (1.000 mg/m² días 1-4) en pacientes (n=54) con cáncer de próstata avanzado. De los 26 pacientes con oxaliplatino + 5-FU respondieron 5 (19%, CI 95% 7-39%) se obtuvieron respuestas en el 19% (IC 95%, 7-39%) frente al 14% (IC 95%, 1-30%) de respuestas en el brazo de oxaliplatino. Hubo también beneficio clínico (mejoría en el PS, en el dolor y el peso de los pacientes con la combinación). El tiempo libre de progresión y la supervivencia global fue, respectivamente, de 2,6 y 9,4 meses en la rama de oxaliplatino y de 3,4 y 11 meses en el brazo de la combinación. La toxicidad más importante fue hematológica y fue más frecuente en la rama de oxaliplatino + 5-FU. Tanto el beneficio clínico obtenido como los interesantes datos de supervivencia y de escasa toxicidad obtenidos con la combinación de oxaliplatino y 5-FU merecen estudios posteriores (31).

Se ha realizado también un estudio fase I con la combinación de docetaxel e ifosfamida; 4 de 9 pacientes

presentaron respuesta en el PSA. No hubo toxicidad G4. La secuencia de tratamiento para la fase II es ifosfamida seguida de docetaxel a dosis bajas (32).

ESTUDIOS COMPARATIVOS CON QUIMIOTERAPIA

La actividad de la combinación de docetaxel con estramustina ha llevado a la realización de estudios comparativos aleatorizados frente a la pauta estándar de mitoxantrona/prednisona (esquema de Tannock) con la intención de comparar las respuestas obtenidas y conocer el impacto sobre la supervivencia de ambas combinaciones. Recientemente, se han comunicado resultados iniciales del estudio de fase II aleatorizado en el que 130 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario fueron aleatorizados a recibir docetaxel-estramustina-prednisona cada tres semanas, el mismo esquema con frecuencia semanal o la clásica combinación de mitoxantrona / prednisona (33) (Tabla V). En este estudio, las pautas de docetaxel-estramustina-prednisona han mostrado:

—Mayor tasa de respuestas de PSA, mayor tiempo a progresión de PSA, mejoría del dolor/beneficio clínico y mayor supervivencia.

Se espera en breve plazo la finalización de dos estudios de fase III actualmente en marcha en los que se compara la combinación clásica de mitoxantrona/prednisona con docetaxel/estramustina o docetaxel/prednisona (Tabla VI). De confirmarse los resultados ya conocidos con las combinaciones de docetaxel/estramustina/prednisona, estaríamos ante un nuevo estándar en el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario.

Un aspecto muy debatido es si se considera imprescindible el empleo de estramustina fosfato en combinación con quimioterapia, dado el riesgo de aparición de fenómenos trombóticos en un 10% de los pacientes. Dos estudios aleatorizados demuestran la sinergia de la estramustina con la quimioterapia y, por tanto, la conveniencia teórica de emplear esta combinación (34,35).

TABLA V
ESTUDIO DE FASE II ALEATORIZADO DE DOCETAXEL-ESTRAMUSTINA-PREDNISONA FRENTE A MITOXANTRONA/PREDNISONA

<i>Pauta</i>	<i>D 70 mg/m² d2 E 280 x 3 d1-5 y 7-11 P 10 mg/d oral</i>	<i>35 mg/m² d2 y d8 E 280 x 3 d1-5 y 7-11 P 10 mg/d oral</i>	<i>M 12 mg/m²/21 d P 10 mg/d oral</i>
<i>n</i>	44	44	42
<i>R PSA 50%</i>	67%	62%	17%; p= 0,0001
<i>R PSA 75%</i>	28%	21%	5%; p= 0,01
<i>T a prog PSA</i>	9,1 m	9,5 m	1,7 m; p= 0,00001
<i>SG (mediana)</i>	18,6 m	18 m	11,6 m; p= 0,002

n: número; m: meses; d: días; R PSA: respuesta en antígeno prostático específico; T a prog PSA: tiempo hasta la progresión en antígeno prostático específico; SG: supervivencia global

TABLA VI
ESTUDIOS DE FASE III EN MARCHA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORREFRACTARIO

Fase III, aleatorizado y multicéntrico, en el cáncer de próstata hormonorrefractario (SWOG 9916)

Grupo a: docetaxel 60 mg/m² d2 + estramustina 280 mg 3xd d1-5 frente a

Grupo b: mitoxantrona 12 mg/m² d1 + prednisona 5 mg/12 h d1-21
(ambos esquemas cada 3 semanas)

(Está prevista la inclusión de 620 pacientes para detectar una diferencia del 33%)

Fase III, aleatorizado y multicéntrico, en cáncer de próstata hormonorrefractario (TAX 327)

Grupo a: docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas + prednisona 10 mg por vía oral diarios

Grupo b: docetaxel 30 mg/m² semanal + prednisona oral diaria

Grupo c: mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 semanas + prednisona 10 mg por vía oral diarios

(Está prevista la inclusión de 804 pacientes)

COMBINACIONES DE TRES O MÁS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Se han realizado estudios de fase II con asociaciones de tres y cuatro fármacos en el cáncer de próstata hormono-

rrefractario (Tabla VII). En ninguno de estos estudios se ha demostrado una clara ventaja en cuanto a respuestas en relación con las obtenidas con combinaciones de taxanos y estramustina únicamente, pero sí un claro aumento de la toxicidad. Cabe destacar el estudio de Kelly con paclita-

TABLA VII
PAUTAS CON TRES O MÁS FÁRMACOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

<i>Autor/pauta</i>	<i>n</i>	<i>R PSA 50 (%)</i>	<i>SV med (m)</i>
Smith (36), 2003 EMP 280 mg x 3 VP-16 50 mg/m ² d1-7 Paclitaxel 135 mg/m ² Carboplatino AUC 5 d2	20	58	14,2 m
Kelly (37), 2003 EMP i.v. 500-1500 280 mg/m ² Paclitaxel 100 mg/m ² /sem Carboplatino AUC 6/4 sem	19	59	19,9
Urakami (38), 2002 EMP 10 mg/kg diario Paclitaxel 100 mg/m ² /sem Carboplatino AUC 6/4 sem	30	100	ND

Sem: semanas; d: días; m: meses; R PSA 50: respuesta en antígeno prostático específico; SV med: supervivencia mediana

xel, carboplatino y estramustina en el que en este último se emplea la estramustina por vía i.v.; por esta vía, la estramustina produce menor toxicidad digestiva que la vía oral, pero aumenta la toxicidad hepática. Será necesario realizar estudios fase III para determinar el valor real de estas combinaciones en respuestas y en supervivencia.

NUEVOS ENFOQUES DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo se ha ensayado el tratamiento neoadyuvante con adriamicina liposomal (50 mg/m² cada 28 días) sin aparente actividad (39). El número de pacientes incluidos en este estudio es muy pequeño (n=7) por lo que no cabe extraer conclusiones respecto a esta aproximación terapéutica con este fármaco.

En otro estudio (40) se han empleado docetaxel en combinación con estramustina como enfoque neoadyuvante en cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo. En 21 pacientes con alguna de estas características: estadio T2b o superior, PSA \geq 15 ng/ml o Gleason 8-10, se administró docetaxel 70 mg/m² el día 1 y estramustina 280 mg dos veces al día, seguidos del tratamiento local más apropiado. Las respuestas se produjeron en todos los pacientes. Diez pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical con márgenes negativos en 7; once recibieron radioterapia con biopsias pretratamiento negativas. Las toxicidades más importantes fueron la neutropenia (G3 en ocho pacientes y G4 en un paciente) y el desarrollo de trombosis venosa profunda (grado 3 en dos pacientes) antes de la institución de warfarina. La conclusión es que este esquema es activo en este contexto neoadyuvante, si bien su eficacia relativa al tratamiento hormonal requerirá un estudio controlado y randomizado.

QUIMIOTERAPIA INTERMITENTE

El empleo de quimioterapia intermitente en los pacientes con cáncer de próstata hormono-independiente en vez del habitual tratamiento hasta progresión de la enfermedad, puede reducir la toxicidad del tratamiento en este contexto paliativo. En un estudio reciente (41) a

8 pacientes que habían alcanzado una reducción del PSA $<$ 4 ng/ml, se les suspendió el tratamiento hasta que el PSA se elevara el 50% o más que el valor basal previo. La duración mediana del tiempo sin tratamiento fue de 20 semanas (13-43+ semanas) y todos los pacientes mostraron sensibilidad al re-tratamiento. Este periodo sin quimioterapia se asoció con una mejoría en la astenia (p= 0,05). Este enfoque de quimioterapia intermitente en el cáncer de próstata avanzado es factible y merece nuevos estudios.

CONCLUSIONES

Es ya indiscutible que la quimioterapia es activa en el cáncer de próstata avanzado y que debe ser ofrecida a los pacientes hormonorrefractarios en situación de recibirla. Diversas combinaciones de agentes quimioterápicos han mostrado ser mejores que el tratamiento de soporte en el control sintomático y en el beneficio clínico. También han conseguido respuestas en el PSA y en la enfermedad medible. En estudios fase II randomizados la asociación de docetaxel con estramustina se ha mostrado mejor, incluso en supervivencia, que el esquema clásico mitoxantrona-prednisona. Queda por demostrar de forma definitiva en extensos estudios fase III randomizados y multicéntricos, ya finalizados y pendientes de conocer sus resultados finales, que la administración de quimioterapia incrementa la supervivencia en el cáncer de próstata avanzado.

Actualmente las combinaciones de estramustina con agentes antitubulina (alaloides de la vinca y taxanos, sobre todo con estos últimos) han mostrado una elevada actividad en estudios fase I-II con reducciones del PSA del 50-80%, mejoría en el estado clínico de los pacientes y una supervivencia mediana de 16-22 meses.

El siguiente paso en el futuro inmediato será diseñar estrategias de tratamiento que combinen la quimioterapia con los nuevos fármacos en investigación dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas (fármacos antiangiogénicos, anticuerpos monoclonales, agentes diferenciadores, inhibidores de la COX-2, agentes proapoptóticos, inhibidores de los factores de crecimiento, vacunas, etc.) para explorar la sinergia de actuación en esta enfermedad. En los próximos años se podrán desarrollar estudios que redundarán en un tratamiento del cáncer de próstata avanzado más eficaz y mejor tolerado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock IF, Osaba D, Stocker MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.
2. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
3. Odrazka K, Vaculikova M, Petera J, et al. Bi-weekly epirubicin-toposide and low dose dexamethasone in hormona-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2003; 10 (7): 387-91.
4. Hellerstedt B, Pienta KJ, Redman BG, et al. Phase II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and diethylstilbestrol for androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2003; 98 (8): 1603-10.
5. Samelis GF, Skarlos D, Bfaloukos D, et al. The combination of estramustine and mitoxantrone in hormone-refractory prostate cancer: a phase II feasibility study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urology* 2003; 61 (6): 111-1215.
6. Dexeus F, Logothetis CJ, Samuels ML, et al. Continuous infusion of vinblastine for advanced-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 885-6.

7. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160-6.
8. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy. Final report of a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 177a (abstr. # 704).
9. Hamilton M, Dahut W, Brawley O, et al. A phase I/II study of high dose tamoxifen in combination with vinblastine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Acta Oncol* 2003; 42(3): 195201.
10. Oudard S, Caty A, Humblet Y, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 847-52.
11. Smith M, Kaufman D, Oh W, et al. Vinorelbine and estramustine in androgen independent metastatic prostate cancer. *Cancer* 2000; 89: 1824-8.
12. Sweeney CJ, Monaco FJ, Jung S-H, et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 435-40.
13. Tralongo P, Bollina R, Aiello R, et al. Vinorelbine and prednisone in older patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Tumori* 2003; 89: 26-30.
14. Kolestsky AJ, Guerra ML, Kronish L. Phase II study of vinorelbine and low-dose docetaxel in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003; 9 (4): 286-92.
15. Friedland D, Cohen J, Miller R, et al. A phase II trial of docetaxel in hormone-refractory prostate cancer: Correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Semin Oncol* 1999; 5 (Supl. 17): 19-23.
16. Picus J, Schultz M. Docetaxel as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 5 (Supl. 17): 14-8.
17. Gravis G, Bladou F, Salem N, et al. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (8): 1627-34.
18. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, et al. Taxol in advanced hormone-refractory prostate cancer: A phase II trial of the ECOG. *Cancer* 1993; 15: 2457-60.
19. Triverdi C, Redman B, Flaherty LE, et al. Weekly 1-hour infusion of paclitaxel. Clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2000; 15: 431-6.
20. Kreis W, Budman DR, Fetten J, et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 33-8.
21. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 958-67.
22. Sinibaldi V, Carducci M, Moore-Cooper S, et al. A phase II study evaluating docetaxel and one day of estramustine phosphate in patients with hormone refractory prostate cancer: Updated preliminary analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: Abst. 1361.
23. Copur M, Tarantolo S, Hauke R, et al. Weekly estramustine, docetaxel and dexametason in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: Abst. 1366.
24. Moyano AJ, González-Martín A, Fernández E, et al. Weekly docetaxel and a short course of estramustine with subcutaneous heparin low molecular weight in hormone resistant prostate cancer: An active regimen without thrombosis related events. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; Abst. 1751.
25. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-63.
26. Haas N, Roth B, Garay C, et al. Phase I study of weekly paclitaxel plus oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 59-64.
27. Hudes GR, Manola J, Conroy J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel by 1-hour infusion plus reduced-dose oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; Abst. 697.
28. Ferrari AC, Chachoua A, Singh H, et al. A phase I/II study of weekly paclitaxel and 3 days of high dose oral estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2001; 11: 2039-45.
29. Athahasiadis A, Tsavdaridis D, Rigatos SK, et al. Hormone-refractory advanced prostate cancer treated with estramustine and paclitaxel combination. *Anticancer Res* 2003; 23: 3085-58.
30. Van Veldhuizen PJ, Reed G, Aggarwal A, et al. Docetaxel and ketoconazol in hormone-refractory prostate carcinoma: a phase I and pharmacokinetics study. *Cancer* 2003; 98 (9): 1855-62.
31. Droz JP, Muracciole X, Mottet N, et al. Phase II study of oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (8): 1291-8.
32. Hervonen P, Jekunen A, Lefevre P, et al. Docetaxel – ifosfamide combination chemotherapy in in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003; 23 (1): 1-7.
33. Oudard S, Beuzebec P, Dourthe LM, et al. Preliminary results of a phase II randomized trial of docetaxel, estramustine and prednisone -two schedules- versus mitoxantrone and prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abst. 706.
34. Berry W, Gregurich M, Dakhil J, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; Abst. 696.
35. Hudes GR, Ross E, Roth B, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: Final report of a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial comparing vinblastine and vinblastine plus oral estramustine phosphate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; Abst. 704.
36. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 269-76.
37. Kelly WK, Zhu AX, Scher H, et al. Dose escalation study of intravenous estramustine phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2098-107.
38. Urakami S, Igawa M, Kikuno N, et al. Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 6: 2444-50.
39. Oh WK, Kaplan ID, Febbo P, et al. Neoadjuvant doxil chemotherapy prior to androgen ablation and radiotherapy for high risk localized prostate cancer: feasibility and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2003; 26 (3): 312-6.
40. Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003; 61: 774-80.
41. Beer TM, Garzotto M, Hender WD, et al. Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 (6): 968-70.

Tumores cerebrales: quimioterapia

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

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 conseguirían, en el mejor de los casos, algunas estabilizaciones; esto estaría debido, en parte, a las dificultades para encontrar fármacos que lleguen a las concentraciones

adecuadas al tumor y, por otro, por la presión de pacientes y sociedad en general para encontrar nuevas vías terapéuticas.

En cuanto a la utilización de métodos inadecuados de valoración nos referimos a los siguientes apartados:

1. Selección de pacientes: en los mismos estudios se han incluido pacientes con distintas histologías y distintos factores pronósticos.

2. Valoración de la respuesta: las técnicas actuales de interpretación de resultados ante un determinado tratamiento no parecen ser las más adecuadas para reconocer el efecto positivo de un tratamiento. Probablemente nuevas técnicas diagnósticas, como el PET, y el uso de escalas de función neurológica (Barthel) permitan tener una idea más real sobre la eficacia de los tratamientos utilizados.

3. Objetivo final de los estudios: dadas las dificultades de interpretación de las respuestas al tratamiento sería más práctico valorar la supervivencia global en relación con el uso de una determinada terapéutica más que un análisis estadístico de respuestas.

4. Calidad de vida: algo inherente a cualquier ensayo clínico pero que en el caso de los gliomas de alto grado toma más fuerza dada la incurabilidad de estos tumores y las escasas diferencias, en términos de supervivencia, que puede haber entre distintos esquemas de tratamiento.

Por lo tanto, el objetivo de los ensayos clínicos en gliomas de alto grado debería ser el desarrollo de agentes más efectivos que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida de los pacientes; para ello deberíamos: a) seleccionar agentes realmente interesantes (10-20% de respuestas) y que podamos tener estos datos de manera rápida; b) delimitar bien los criterios de respuesta (¿PET?); c) aumentar el número de pacientes en los ensayos fase II y aumentar el tiempo de seguimiento de los mismos; y d) por último, en los fase III probablemente sería suficiente demostrar un aumento del 10% de la supervivencia en alguna de las ramas en estudio, dada la falta de agentes realmente activos en la actualidad.

Pero, tras el análisis de por qué no se ha evolucionado como era de esperar en este tipo de cáncer, hay una pregunta que es obligada hacer: ¿cuál es el tratamiento estándar, si es que existe, para los gliomas de alto grado

de nuevo diagnóstico? Si tuviéramos que dar una respuesta sintética diríamos que la cirugía y la radioterapia; sin embargo, en algunos casos, el tratamiento quimioterápico adyuvante con nitrosoureas (o una combinación que las contenga) puede aumentar la

nes 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

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	Walker (1978)	AA/GM	72	–	–	34,5
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	92	–	–	51
	Green (1983)	AA/GM/Otros	124	–	–	50
	Solero (1979)	AA/GM	34	–	–	52
	Levin (1990)	GM	29	–	34	57
	Levin (1990)	AA/AOA	37	–	63	82
	Solero (1979)	AA/GM	36	–	–	69
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	91	–	–	42
CDDP	Fein (1983)	AA/GM/Otros	22	–	21	53
CDDP+BCNU	Yung (1992)	AA/GM/AO	33	–	34,5	76
CarboVP16	Jeremic (1999)	GM	35	–	52	60
Procarbacin	Green (1983)	AA/GM/Otros	128	–	–	47
Temozolamida	Friedman (1998)	AA/GM	38	63	–	–
Topotecán	Friedman (1999)	GM	14	36	–	–
	Friedman (1999)	M	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.

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 poli-quimioterapia, aunque en el metaanálisis de Fine y cols. se detectó un incremento significativo de la supervivencia, pasando de un escaso 5% de largos supervivientes a 15-20%. En 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%.

En cuanto al esquema a utilizar probablemente sea lo mismo administrar un esquema de poli-quimioterapia, como el PCV, o una nitrosourea (como la carmustina) en monoterapia, eso sí, con menos efectos secundarios. A este respecto es importante señalar que los avances moleculares en 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 opcio-

que, con un perfil de toxicidad leve y forma de administración oral, consigue resultados similares a los de los esquemas utilizados hasta este momento.

Pero, ¿por dónde pasa el futuro del tratamiento quimioterápico de los gliomas de alto grado? Probablemente se podría resumir en los siguientes puntos:

1. Mejor selección de pacientes: en ocasiones basados en factores pronósticos clásicos y, en otras, en nuevos hallazgos moleculares (microarray, AGT, PTEN).

2. Nuevas técnicas de evaluación de respuesta: RNM 3D, PET.

3. Combinaciones de fármacos: la temozolamida presenta un perfil ideal para combinar con otras terapias.

4. Nuevas terapias: en la actualidad se está investigando con nuevas drogas que permitan bloquear selectivamente algunos puntos de la vía carcinogénica de los gliomas: interferones, ácido retinoico, inhibidores de la angiogénesis (talidomida), inhibidores de la metaloproteinasas (marimastat), bloqueantes de los receptores tirosinquinasa, anticuerpos monoclonales anti-erbB1, inhibidores VEGFR, inhibidores PDGFR, inhibidores de la vía ras, inhibidores PKC, inhibidores de las integrinas, proapoptóticos, terapia génica, stem cell, etc.

En conclusión, el futuro del tratamiento de los gliomas

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO EN RECAÍDA

Fármaco	Autor	AP	n	Tasa RG (%)	Mediana TP (sem)	Mediana SG (sem)
Nitrosoureas	Huncharek (1998)	AA/GM	–	–	31 ± 7	32 ± 14
Platinos	Huncharek (1998)	AA/GM	–	–	13 ± 47	32 ± 9
Carboplatino	Yung (1991)	AA/GM	14	57	12,5	36,5
	Yung (1991)	M	15	40	10	31
Carbo+VP16	Poisson (1991)	GM	19	42	–	26
	Jeremic (1992)	GM	30	47	14	43,5
	Jeremic (1992)	AA	8	75	34	45
	Buckner (1990)	AA/GM/AO	33	36	12	25
Procarbacin	Newton (1990)	AA/GM	35	57	52	–
	Rodríguez (1989)	M	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	8,8	24,5
	Fulton (1996)	M	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)	M	12	50	–	69
	Caldwell (1996)	GM	20	40	–	31
13cis-retinoico	Yung (1996)	GM/Otros	43	53	16	52
TPDCFUHU	Levin (1992)	AA/Otros	38	74	–	–
	Levin (1992)	GM	37	60	–	–
BCNU + DFMO	Prados (1989)	AA/Otros	21	57	23	56
	Prados (1989)	GM	10	30	8	21

AP: anatomía patológica; N: tamaño muestral; Tasa RG: tasa respuestas globales; TP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; AA: astrocitoma anaplásico; GM: glioblastoma multiforme; AOA: oligoastrocitoma anaplásico; AO: oligodendroglioma anaplásico; TPDC-FUHU: tioguanina, bromodulcitol, procarbazona, CCNU, 5FU, hidroxiurea; DFMO: alfadifluorometilornitina.

TABLA III
ENSAYOS RANDOMIZADOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

Terapéutica	Autor	Fármacos	AP	n	Comentarios
Adyuvante	MRCBTWP (2001)	RT RT-PCV	AA/GM/Otros	674	No dif
	Prados (2001)	Hiperfr+/DFMO Stan+/DFMO	GM	231	Nodif
	Levin (2001)	RT+PCV RT+PCV+DFMO	GM	272	No dif
	Prados (1999)	RT+PCV RT+PCV+BudR	M	281	Susp precoz
Recaída	Yung (2000)	TMZ PCB	GM	225	Mejor SG y TP para TMZ

AP: anatomía patológica; N: tamaño muestral; MRCBTWP: *medical research council brain tumor working party*; RT: radioterapia; Hiperfr: hiperfraccionamiento; DFMO: alfadifluorometilornitina.

mas de alto grado pasa por un mejor conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad así como un diseño de los ensayos más acorde con la realidad de esta

patología y, probablemente, por el diseño de terapias “a la medida” que combinen distintos fármacos en función del perfil molecular del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. 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(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.

Mesotelioma pleural

P. LIANES BARRAGÁN

Unidad de Oncología. Hospital de Mataró. Consorcio Sanitario del Maresme. Barcelona

Un discreto optimismo ha comenzado a reemplazar el nihilismo terapéutico en el tratamiento quimioterápico del mesotelioma.

El mesotelioma pleural es una neoplasia todavía infrecuente (1,4-1,6 casos/100.000) pero con una incidencia en aumento en diversas partes del mundo. Su desarrollo está ligado a la exposición prolongada a asbestos en la mayoría de los casos (60% ocupacional, 20% paraocupacional). El riesgo de padecerlo en las personas expuestas es al menos del 20%. Afecta mayoritariamente a varones, en una proporción 4-10:1 según zonas.

En cuanto al diagnóstico, es histológicamente confundido inicialmente con un adenocarcinoma. Por ello, ante la sospecha clínica o radiológica, se recomienda siempre disponer de biopsia con suficiente material histológico para realizar inmunohistoquímica (panel de citoqueratinas, CEA, LeuM1, vimentina, calretinina) y proceder a estudio por microscopia electrónica si es preciso.

El tratamiento de los estadios iniciales debe ser quirúrgico, pero implica la realización de una neumectomía extrapleural, operación compleja que implica disponer de equipos quirúrgicos entrenados de referencia, ya que aún en pacientes seleccionados se le atribuye una mortalidad del 6-30%.

Otra técnica que se realiza en ocasiones consiste en una decorticación pleural, asociado o no a radioterapia.

A la radioterapia se le atribuye un papel paliativo en el control del dolor, que en ocasiones es necesario y conveniente utilizar.

En la enfermedad localmente avanzada están en fase de investigación: la administración de quimioterapia intracavitaria después de la resección o el tratamiento multimodal con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Históricamente, el tratamiento médico de los pacientes con mesotelioma en fase avanzada consistía en pleurocentesis y pleurodesis exclusivamente.

Se habían ensayado multitud de citostáticos, aunque en ocasiones sin demasiado rigor. De hecho todavía carecemos de un estudio de investigación, obligatorio en esta y otras neoplasias, que compare el mejor tratamiento de soporte con quimioterapia.

Diversos estudios fase II de agentes únicos, no han superado un nivel de eficacia del 15% (Fig. 1).

TABLA I
ACTIVITY OF ANTIFOLATES IN MESOTHELIOMA

Author	Drug	#. of patients	RR (%)
Solheim, 1992	Methotrexate HD	63	37
Vogelzang, 1995	Trimetrexate	52	12
Kindler, 1999	Edatrexate	20	25
Kindler, 1999	Edatrexate, leucovorin	40	16
Thodtmann, 1999	Pemetrexed/DDP	11	45
Calvert, 2000	Pemetrexed/Carbo	20	32
Scagliotti, 2002	Pemetrexed	64	14
Fizazi, 2003	Raltitrexed/Oxalipl.	58	25

TABLA II
PEMETREXED IN MPM

- ALIMTA® + Cisplatin phase I study
- ALIMTA® + Carboplatin phase I study
- ALIMTA® phase II study (front-line) - accrual complete, data presented
- ALIMTA® + Cisplatin vs Cisplatin phase III study (front-line) - accrual complete, data presented
- ALIMTA® + BSC vs BSC phase III study

Los estudios de combinación han consistido en asociaciones con doxorubicina con tasas de respuestas globales de alrededor del 28%.

En los últimos años se han ensayado diversos citostáticos como carboplatino, raltitrexed, oxaliplatino, gencitabina, pemetrexed, vinorelbina,... que solos o en combinación están aportando eficacia para tratar a pacientes con enfermedad avanzada.

Así en un ensayo fase I-II, Calvert ha demostrado que con la combinación de carboplatino-pemetrexed

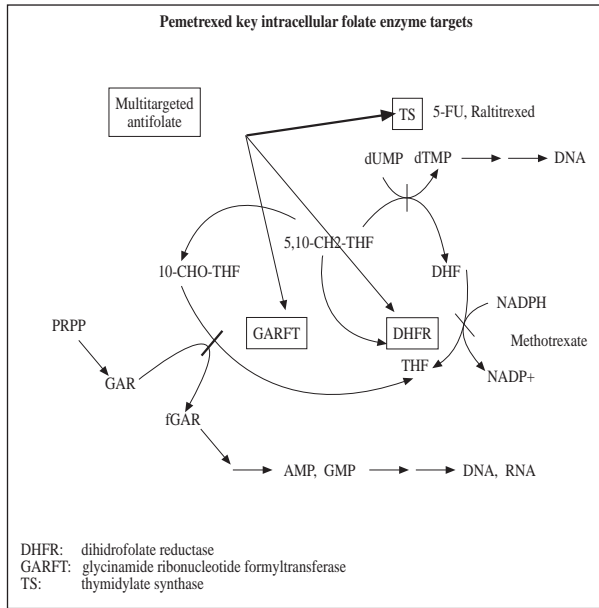


Fig. 1. Pemetrexed.

TABLA III
 MPM PHASE III REGISTRATION TRIAL

	All patients		F/B12		No FA/B12	
	A	B	A	B	A	B
N	226	222	168	163	58	59
MS	12.1	9.3	13.3	10.0	9.5	7.1
HR	0.77		0.75		0.76	
TTPD	5.7	3.9	6.1	3.9	4.6	2.8
RR%	41.3	16.7	45.5	19.6	29.3	8.5
ANC*	27.9	2.3	23.3	3.1	41.4	0
Feb. N*	1.8	0	0,6	0	5.1	0
Stomatitis	4.0	0	3.0	0	6.9	0

*% grade 3 or 4 (Vozelgang N, et al. Proc. ASCO 2002)

TABLA IV
 MPM - CONCLUSIONS 2

Pemetrexed + cisplatin demonstrated significant advantages over cisplatin alone in:

- Survival
- Time to progressive disease
- Tumor response rate
- Lung function
- Subjective indicators of quality of life
- Symptoms (including pain, dyspnea, fatigue)

TABLA V

NUEVAS DROGAS EN MESOTELIOMA PLEURAL

- Pemetrexed
- Gemcitabine
- Raltritexed
- Oxaliplatino
- Onconase
- Liposomal-NDDP (intrapleural)
- Terapia génica

TABLA VI

COMBINACIONES DE GEMCITABINE + PLATINO

Cisplatino es uno de los fármacos más activos en monoterapia

- Byrne, et al – 2 estudios (JCO '99 & Ann Oncol'00) 21,53 pts; RG 47% & 26%; MST 41 & 30 meses
- EORTC 25 pcs – RG 16%
- SWOG 44 pcs – RG 9%
- Gem-Oxaliplatin (J Clin Oncol 2002); RG 40%

TABLA VII

NUEVOS ABORDAJES FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA

- SU5416 (TKI anti-VEGF)
- Bevacizumab (MoAb Anti-VEGF)
- Talidomida
- Gleevec & PTK787 (anti-PDGF)
- GC+Bevacizumab

**Phase II multicenter trial:
 neoadjuvant
 Alimta + Cisplatin → EPP → RT**

- Eligibility:
 - IMIG stage I-III (T1-3, N 0-2)
- Treatment plan:
 - Alimta/Cisplatin x 4 cycles
 - Extrapleural pneumonectomy (3-8w postchemotherapy)
 - 54 Gy Hemithoracic RT (4-8 w post EPP)

Fig. 2.

obtuvo tasas de repuestas de 31%, y lo que es muy importante un alivio sintomático en más del 70% de los casos.

Otra combinación que se ha implantado en la práctica clínica, a pesar de sus resultados discordantes en diversas fases II, es cisplatino-gencitabine (Fig. 2).

Comentaremos en la presentación el diseño y resultados de uno de los mejores estudios fase III realizados en esta enfermedad comparando la asociación de pemetrexed+cisplatino con cisplatino+placebo que ha demostrado su eficacia en supervivencia, y control de síntomas.

Finalmente, el mesotelioma pleural es un tumor biológicamente muy interesante que está siendo estudiado por diversos grupos y que está permitiendo probar también nuevos fármacos en esta enfermedad.

El tratamiento de los pacientes con mesotelioma pleural, ha de consistir por tanto, en un abordaje multidisciplinar en estadios iniciales y para aquellos enfermos en situación avanzada de su enfermedad habremos de valorar la eficacia de las combinaciones de quimioterapia junto con la calidad de vida y alivio sintomático que podamos proporcionar sin olvidar probablemente el costo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 211-8.
2. Berghmans T, Paesmans M. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with met-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-22.
3. Byrne MJ. Cisplatin and Gencitabine treatment for malignant mesothelioma of the pleura a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25-30.
4. Baas P. Malignant pleural mesothelioma. A review. *Ann Oncol* 1998; 9: 139-49.
5. Thödman R, Depenbrock H, Hanauske R, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3009-16.
6. Hughes A, Calvert P, Calvert H, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3533-44.
7. Scagliotti G, Shin D, Kindler H, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in MPM. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1556-61.
8. Vogelzang N, Rusthoven J, Paoletti P, et al. Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin alone in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
9. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Rusthoven JJ. Validation of a quality of life instrument for patients with pleural mesothelioma: lung cancer symptom scale (LCSS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 396a (abstract 1579).
10. Gralla RJ, Hollen PJ, Liepa AM, et al. Improving quality of life in patients with malignant pleural mesothelioma: results of the randomized pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin trial using the LCSS-meso instrument. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621 (abstract 2496).

Tratamiento adyuvante del melanoma

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Pocos aspectos han resultado tan polémicos en el tratamiento de melanoma cutáneo (MC) como el uso de la terapia adyuvante. Por una parte, las expectativas creadas por los resultados iniciales de los efectos antitumorales del interferón (IFN) y, por otra, las frustraciones de los oncólogos para encontrar tratamientos sistémicos eficaces en el MC y la amplia variabilidad de los resultados obtenidos con el IFN a altas dosis, han llevado a considerar la terapia adyuvante del MC un tema más de opinión que de evidencia clínica.

En los últimos meses hemos conocido los resultados maduros de los estudios realizados en la segunda parte de los años 90, así como, de dos metaanálisis que deberían ayudar a posicionarnos en este debate.

Como sabemos, los indicadores pronósticos más importantes en el MC macroscópicamente reseca- dos son: nivel de Breslow, nivel de Clark, afectación ganglionar, número de ganglios afectos, ulceración, etc. Estos van a determinar el estadio de la enfermedad. Conocemos que la supervivencia a 10 años de los estadios I va a estar próxima al 100%, mientras que los estadios III va a ser, en muchos casos, algo superior al 20%. En la práctica clínica, el escenario teórico del tratamiento adyuvante del MC es: estadios II y III, así como, los estadios IV reseca- dos sin evidencia de enfermedad residual.

Habitualmente, se denominan MC de riesgo intermedio a los estadios IIA, IIB y IIIA que tienen tras la cirugía un índice de recaída a 3 y 5 años del 30 y 40-50%, respectivamente. Llamamos MC de alto riesgo a los estadios IIC, IIIB y IIIC, con tasas de recidiva a 5 años superior al 50% o, incluso, al 70%, según tengan un Breslow superior a 4 mm o se acompañen de ganglios positivos y metástasis en tránsito (Tabla I).

Son clásicos los trabajos aleatorizados de Cascinelli, Grob y Pehamberger, con bajas dosis de IFN en pacientes con MC de riesgo intermedio, casi siempre con Breslow entre 1,5 y 4 mm y sin ganglios afectos clínicamente. El primero, aunque a los 22 meses demostraba un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), luego, a los 39 meses de seguimiento, no demostró ningún beneficio. Tanto el estudio francés como el austriaco han permitido ver que la administración continua de IFN a bajas dosis durante 18 meses o 1 año produce un beneficio significativo en la SLE ($p < 0,05$), sin

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS Y DEFINICIÓN DE RIESGO EN EL MELANOMA

Factores pronósticos:

Estadio, Breslow, Clark, ulceración, afectación y nº de ganglios, etc.

Riesgo intermedio

Estadios IIA, IIB y IIIA

Breslow 2 – 4 mm:

I N +:

Recaída a 3 años: 30%

Recaída a 5 años: 40-50%

Alto riesgo

Estadios IIC, IIIB, IIIC

Breslow > 4 mm:

Recaídas a 5 años > 50%

N+ o metástasis en tránsito:

Recaídas a 5 años > 70%

que se traduzca en un incremento en la supervivencia global (SG), con un seguimiento de 8 años y 41 meses, respectivamente.

Otros estudios, como el del NCCTG y el EORTC 18871/DKG-80, con dosis ultrabajas, tampoco han demostrado diferencias entre el brazo de estudio y el control, utilizando sólo cirugía.

En el año 1996 se publicó el trabajo de Kirkwood (ECOG 1684) que, con un seguimiento de 6,9 años, mostró un beneficio inicial del tratamiento con IFN a dosis altas en la SLE ($p: 0,0023$) y SG ($p: 0,023$) de los pacientes con MC de alto riesgo. Este permitió a la FDA y posteriormente a la EMEA la aprobación del uso de IFN a altas dosis en el tratamiento adyuvante de estos pacientes, definiéndolos como MC con Breslow superior a 4 mm o con ganglios regionales afectos y reseca- dos. Los resultados de este estudio demostraban un incremento en la SLE y SG a 5 años del 42 y 24%, respectivamente. Revisada la SG y SLE a los 12,6 años de seguimiento de la serie, se ha observado que el beneficio significativo se mantiene en la SLE, pero no en la SG.

El grupo cooperativo ECOG, coordinado por Kirkwood a lo largo de estos años, ha llevado a cabo varios estudios. Entre ellos destaca el ECOG 1690 que comparaba el tratamiento adyuvante con la pauta de altas dosis de Kirkwood frente a bajas dosis y un grupo control en MC con más de 4 mm de espesor de Breslow y/o ganglios positivos. Aunque los resultados fueron negativos inicialmente, luego se ha podido constatar un beneficio en la SLE a favor del grupo que recibió IFN a altas dosis, mientras que no se alcanzaba esta ventaja con IFN a bajas dosis. Otro estudio, el ECOG 1694, no incluyó un grupo control y comparó la eficacia de las dosis altas de IFN, según la pauta habitual, frente a la vacuna GMK como adyuvante tras la cirugía. Este ensayo debió cerrarse prematuramente porque al realizar un análisis intermedio se observó que había un beneficio evidente del IFN frente a la vacuna, tanto en la SG como en la SLE, obligando a interrumpir el estudio para no perjudicar a los pacientes que recibían GMK.

Otro de los estudios de referencia en este apartado del tratamiento del MC es el llevado a cabo por la EORTC, bajo la coordinación de Eggermont. En el EORTC 18.952 se compararon tres brazos de observación, incluyendo un grupo control; otro que recibía dosis de 10 MU/m² i.v. x 5 días a la semana, durante 4 semanas, seguido de 10 MU/m² s.c. x 3 días a la semana durante 12 meses; y el tercer grupo era tratado con IFN 10 MU/m² i.v. x 5 días a la semana durante 4 semanas, seguido de 5 MU/m² s.c. x 3 días a la semana durante 2 años. Aunque inicialmente se vio un ligero, aunque significativo beneficio en el intervalo libre de metástasis a distancia a favor del brazo terapéutico con bajas y prolongadas dosis de IFN, un análisis reciente no ha mantenido esa ventaja sobre el grupo control.

Los metaanálisis llevados a cabo por Wheatley y cols., así como el de la FDA han demostrado una diferencia significativa a favor de los pacientes que reciben IFN, tanto en la SG como en la SLE, especificándose en el primero que con IFN se produce una reducción de las probabilidades de recurrencias en un 24% (Fig. 1).

Como conclusión a los datos de la literatura, podemos decir que el efecto del IFN a altas dosis sobre la supervivencia del MC a 3 años, es de incrementar la SLE absoluta en un 8-9% y la SG en un 4-5%.

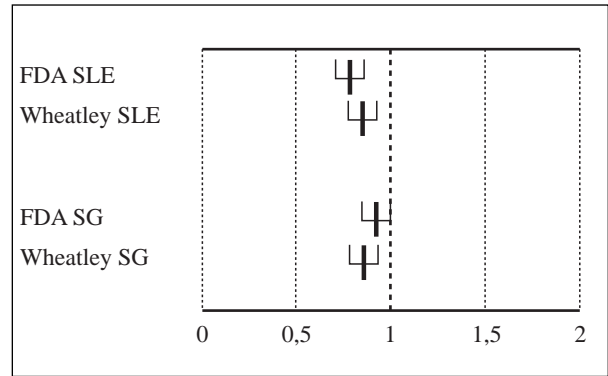


Fig. 1. Metaanálisis de Wheatley y FDA.

La pregunta que nos podemos hacer es: ¿si el IFN aumenta de forma repetida y significativa la SLE, por qué no administrarlo de forma estándar? Para contestar a la misma hay que valorar varios factores en cada caso concreto como la toxicidad, calidad de vida, relación coste-efectividad, experiencia del médico en el tratamiento, existencia o no de otras alternativas terapéuticas, etc.

Revisando las variables anteriores podemos concluir lo siguiente:

1. El IFN adyuvante a altas dosis produce de una forma establecida un aumento significativo en la SLE de los MC de alto riesgo (evidencia I, grado de recomendación A).
2. El IFN adyuvante a bajas dosis produce un incremento significativo en la SLE de los MC de riesgo intermedio (evidencia I, grado de recomendación A).
3. No hay datos concluyentes o son contradictorios acerca del beneficio del IFN adyuvante a altas dosis en la SG de los MC de riesgo alto o intermedio.
4. Siempre que podamos deberemos incluir los pacientes con MC de riesgo alto o intermedio en estudios clínicos.
5. Ante la presencia de un paciente con un MC de riesgo alto o intermedio y la no posibilidad o no deseo por parte del paciente de ser incluido en un ensayo, está totalmente justificado, tras explicar al paciente los resultados, su tratamiento con IFN a altas o bajas dosis, respectivamente (evidencia I, grado de recomendación A).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Emstoft MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
2. Kirkwood JM, Ibrahim J, Manola J. High-dose interferon versus GM2 vaccine in high-risk malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4350.
3. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alpha-2b in high risk melanoma: First analysis of Inter-group trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
4. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Ruiters DJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2.000 patients, evaluation adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. In American Society of Clinical Oncology Educational Book. Alexandria VA. American Society of Clinical Oncology, 2001. p. 88-93.
5. Cascinelli N, Belli F, MackKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2b in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 866-9.
6. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1425-9.
7. Grob JJ, Dreno B, Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; 351: 1905-10.

Tumores del estroma gastrointestinal

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS 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 GISTs parecen tener una ligera 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 de el producto del oncogén c-kit, una glicoproteína de membrana, y otras características fenotípicas como la expresión en el 70% de los casos de CD34, o de nestina en el 90-100% de los

casos, 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 un caso 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 ha estudiado en 7 casos (29 muestras de GISTs) se han estudiado 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 autonómica 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 espo-

rádicas de la enfermedad por mutaciones en el gen PDGFRA (receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), 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 ADN 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 predisponente 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 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).

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. 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, y gammagrafía ósea. La TAC podría sugerir el grado de malignidad de los GIST. En un estudio reciente realizado sobre 14 enfermos de GIST se evaluaron parámetros como el tamaño, componente quístico, márgenes y realce precoz. Los tumores definidos histológicamente como benignos no presentaron formaciones quísticas, mientras los tumores "borderline" y malignos, excepto un caso, presentaron componente quístico. Sólo dos casos de tumores de gran tamaño, malignos, presentaron ausencia de bordes claros. Este pequeño estudio sugiere que en la TAC tumores menores de 5 cm sin componente quístico son benignos, y tumores que presentan componente quístico sin claros bordes pueden ser malignos (13).

Además, si es posible, una tomografía por emisión de positrones (PET), será útil en el estudio de extensión, la valoración precoz de la eficacia terapéutica a mesilato de imatinib (Glivec®), predicción de resistencia terapéutica a Glivec®, y en el seguimiento de los pacientes.

FACTORES PRONÓSTICO DE LOS GIST

Se considera que la mediana de supervivencia en enfermos con enfermedad irsecable o con metástasis es de 53 semanas. Respecto al pronóstico, se ha estimado que un tamaño superior a 5 cm, el grado histológico y el índice mitótico serían parámetros importantes, pero sólo la recidiva local y/o las metástasis a distancia son criterios de malignidad de GIST (1). La predicción del potencial maligno puede ser difícil. También es importante la localización anatómica. Los tumores localizados en el intestino delgado tienen un peor pronóstico. Los tumores gástricos tienen mejor pronóstico que los de intestino delgado a igual tamaño e índice mitótico (14). En el diagnóstico histológico, el 20% de los casos son malignos de entrada. En conjunto, el 70% de los GIST son de riesgo (reúnen criterios de riesgo intermedio y alto para la recidiva, o son malignos, de acuerdo con los datos de la histología).

Los tumores grandes, con elevada tasa de mitosis, aneuploides, tienden a presentar un curso clínico agresivo, similar a sarcomas de alto grado, mientras que los tumores pequeños, diploides, con actividad mitótica

baja, se comportarían más como sarcomas de bajo grado. La mediana de supervivencia global en las recaídas locales se estima entre 9 y 12 meses. Estos tumores pueden recidivar tardíamente, motivo por el que deben ser seguidos a largo plazo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla I se resumen los diagnósticos diferenciales de esta entidad.

Tumores de origen verdadero en el músculo liso, schwannomas del tracto gastrointestinal y sarcomas indiferenciados constituyen los diagnósticos diferenciales más importantes.

TABLA I

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE GIST

Leiomioma/leuimioblastoma
Leiomiosarcoma
Sarcoma indiferenciado
Schwannoma
Tumores fibroblásticos inflamatorios
Melanoma metastásico
Tumores mesenquimales del omento, retroperitoneo y mesenterio
Tumores no clasificados del abdomen de origen desconocido (metástasis hepáticas)

Los cuadros histológicos epitelioides deben diferenciarse de carcinomas poco diferenciados. Los tipos fusocelulares y mixtos son diagnóstico diferencial con otros tumores mesenquimales del tubo digestivo. Es importante tener en cuenta esta entidad en los casos de tumores no clasificados de localización abdominal y metástasis hepáticas.

Los tumores con diferenciación neuronal (diferenciación ultraestructural autonómica), conocidos como tumores GANT, hoy se consideran tumores GIST y deben tratarse como tales (15).

TRATAMIENTO

La cirugía ha de ser completa, con bordes libres, y por el momento constituye el tratamiento más importante en los estadios localizados. Los márgenes claramente afectos se asocian a supervivencias globales de 9 a 12 meses.

Se dispone de alguna experiencia sobre cirugía de metástasis. Un grupo japonés sometió a tratamiento quirúrgico mediante hepatectomía a 10 pacientes diagnosticados de GIST entre 1989 y 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 "microwave 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 del 22% a dos años y del 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 (16).

Se desconoce la actividad de la radioterapia, pero se han descrito mejorías subjetivas en casos de GIST esofágicos, y se ha usado tratamiento radioterápico en casos de GIST rectales con bordes afectos o como terapia neoadyuvante en la era pre-Glivec®.

La actividad de la quimioterapia en GIST ha sido muy baja, con remisiones globales por debajo del 10% de los casos, con fármacos como la adriamicina, ifosfamida, dacarbazina, metotrexate, o temozolamida (GEIS). Recientemente se ha comunicado un estudio fase II con ecteinascidina (ET-743), con práctica ausencia de actividad de ET en este tipo de tumores (17). Es posible que esta resistencia a fármacos esté ligada a la frecuente sobreexpresión que estos tumores muestran de proteínas ligada a la resistencia a fármacos como MDR P-gp, MRP-1 y LRP (18).

BASES MOLECULARES DEL TRATAMIENTO DE LOS GIST

En los últimos dos 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 tirosinaquinasa. Kit es inmunológicamente identificado por el epitopo antigénico CD-117. Kit es una, estructuralmente similar a PDGF o a MCSF, que se expresa en células hematopoyéticas, CIC, células germinales, mastocitos y melanocitos. Kit actúa como receptor para el "stem cell factor" (SCF), cuya unión induce una homodimerización del receptor kit. Esta unión ligando-receptor desencadena actividad tirosinaquinasa en el interior de la célula, con la fosforilación de substratos y traducción de señales intracelulares del citoplasma al núcleo celular. La actividad tirosinaquinasa 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). 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. Se conoce poco acerca del perfil clínico-patológico de los 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%) (19). 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.

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. (20). 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 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 respuesta 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 quinasa PDGFR pueden explicar una respuesta y sensibilidad a imatinib en algunos GIST en los que no se detectan mutaciones en kit.

FARMACOLOGÍA

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 una 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 CYP4 se acompañan de cambios en las concentraciones de imatinib. Además, los fármacos metabolizados por el citocromo CYP4 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 que podrían estar relacionados con la toma del fármaco.

La toxicidad cutánea ha consistido en dermatitis exfoliativa, rash persistente, pustulosis exantematosas (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%).

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 (21).

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

Los ensayos clínicos comunicados hasta la fecha revelan una alta actividad de imatinib (Glivec®) en estos tumores. En el estudio fase II B2222, con 147 pacientes con GIST irresecables o metastásicos, fueron tratados con dosis de 400 mg diarios o 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 respues-

tas son muy duraderas, situación que se observa 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 (22). 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 de 400 mg/día a 500 mg/12 horas diarios, 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. La dosis recomendable para fase II fue 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 (23).

Estos datos suponen un gran avance en GIST, y un cambio dramático en el pronóstico. Tanto en EE.UU. como en Europa, recientemente se han cerrado el reclutamiento de dos importantes estudios fase III con más de 700 pacientes con GIST avanzados cada uno que, sin duda, aportarán un importante conocimiento en este campo. Los resultados preliminares de ambos estudios han sido presentados en ASCO en mayo de 2003. El estudio americano S0033 compara 400 mg frente a 800 mg diarios. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, no se han observado diferencias entre ambas dosis. La tasa de RG es del 43% con dosis de 400 mg y del 41% con dosis de 800 mg. La tasa de RG más EE es del 75% con 400 mg y del 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 (24). En el estudio europeo-australiano-asiático se incluyeron 946 enfermos, tratados de manera aleatoria con 400 mg ó 800 mg diarios de Glivec®, repartidos en dos tomas. 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 supervivencia libre de progresión estimada a 12 meses ha sido 64 (400 mg) versus 69% (800 mg), diferencia no significativa (25).

El uso de Imatinib en enfermos en malas condiciones médicas está justificado por las altas tasas de respuesta y la escasa toxicidad del tratamiento (26).

MECANISMOS DE RESISTENCIA A IMATINIB

Los mecanismos de resistencia a imatinib son heterogéneos. Ciertas mutaciones en el bolsillo en el lugar de unión del ATP se han encontrado como causa de resistencia a imatinib en las kinasas ABL and c-kit. También se han observado aumento de la expresión por amplificación genómica de kit, modulación por activación de una tirosina-quinasa alternativa y resistencia funcional.

Un problema terapéutico importante lo constituyen aquellos enfermos que no responden a mesilato de imatinib (15% de los enfermos) o que dejan de responder al mismo, ya que apenas un 5% de los enfermos responden a tratamientos tradicionales. Se están por ello, investigando nuevos fármacos en este campo. Algunos ejemplos se describen a continuación. SU11248, un inhibidor de tirosina quinasa 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 mejorías sintomáticas frecuentes. Actualmente está en marcha un estudio fase II (27).

La temozolamida a dosis de 85 mg/m², administrada durante 21 días, con descansos semanales ha sido ensayada en 17 pacientes con GIST. No se observó ninguna respuesta objetiva aunque se objetivaron un 22% de estabilizaciones. La mediana de tiempo a la progresión fue de 2,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 26,4 meses (28). Datos de laboratorio en líneas celulares sugieren que un antibiótico benzoquinoido de la ansamicina, la 17-AAG (17-alanino-17-dimetoxigel-danicina), 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 (29).

ESTUDIOS EN MARCHA Y POTENCIALES VÍAS DE PROGRESO

Están en marcha, en el momento actual, estudios de adyuvancia en GIST de alto riesgo, estudios de tratamiento neoadyuvante previos a la cirugía y de combinación con otros fármacos, que permitirán conocer el uso óptimo de imatinib en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumours: scientific rationale and novel therapeutic options. *Sem Oncol* 2001; (Supl. 17): 19-26.
2. Kindblom LG. Incidence and prevalence of GIST: practical considerations. En: *Glivec, first successful systemic treatment for GIST*. London: 2002 (abstract book); 18-20.
3. Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998; 4: 841-8.
4. 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: 359-363.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Miettinen, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours (GISTS). Definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54 (1): 3-24.
9. 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.
10. Rutkowski P, Nycowski 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.
11. Cheng JD, Compton CC, Meropol NJ. Uncommon cancers of the stomach. En: *Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH. Editores. Textbook of Uncommon Cancer*. New York: John Wiley & Sons, 1999. p. 396-8.
12. Cheng P, Saltz L. Unusual tumors of the colon, rectum and anus. En: *Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH. Editores. Textbook of Uncommon Cancer*. New York: John Wiley & Sons, 1999. p. 396-8.
13. Mochizuki K, Ueda M, Shiozawa S, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST): relation between CT finding and grade malignancy. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003; 63 (5): 210-3.
14. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumours: a review. *Human Pathology* 2002; 33: 478-83.
15. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Van Oosterom AT, Judson IR, Vedrweij 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): S83-7.
24. 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.
25. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc ASCO* 2003; 22: 3272A.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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* 2003; 0: 200307247-0 (<http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/2003-07-2477v1>).

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 aún los tumores localizados y con posibilidades de cirugía de resección, lo que ocurre en menos del 15% de los casos, tienen sólo una probabilidad de 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 y con grados subjetivos >2 (ECOG) en la mayoría de los pacientes, difícilmente pueden esperarse respuestas antitumorales a las drogas citotóxicas, por lo cual el cáncer de páncreas 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, no demostraron superioridad sobre la monoterapia, aunque algunas combinaciones [FAM = 37% de RO (Smith FP, 1980); SMF = 43% de RO (Viggans, RC, 1978)], y el *esquema de Mallinson* (1980) con 5-FU, ciclofosfamida, metotrexato y mantenimiento con 5-FU y mitomicina C, que exhibió un incremento de la MSV hasta 44 semanas, comparada con 9 semanas del grupo control con tratamiento de soporte sólo, ofrecieron incremento en las respuestas y SV en los primeros estudios, pero después estas ventajas no fueron confirmadas en estudios posteriores fase II y fase III.

En 1997, el ensayo fase III de Burris y cols. demostró un efecto paliativo 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 y 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 dihidroxipirimidina, 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 fluorouridin-5'-monofosfato. En el estudio fase II randomizado S-1 consiguió 24% de RO en 25 pacientes evaluables, y 48% de RO en 29 pacientes tratados con S-1+CDP. Los autores han subrayado que si estos resultados son confirmados con mayor número de casos, la combinación de S-1 y CDP

podría llegar a ser el tratamiento estándar en el cáncer avanzado de páncreas.

La combinación de GEM+CDP ha demostrado gran actividad antitumoral en estudios fase II con 28% de RO (Copur MS, 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) 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 CDP+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 (Louvet 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 1º y 8º, y OXHP 100 mg/m² en el día 2º, cada 15 días. En un estudio fase I (Alberts SR, 2002), una dosis de OXHP de 100 mg/m² en el día 1º 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 1º y 8º, cada 3 semanas, han sido recientemente ensayados (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 1º y 8º con I 300 mg/m² en el día 8º, cada 3 semanas y se han

obtenido 24,7 % de RO en 59 pacientes evaluados. La MTP y la MSV fueron 7 meses 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 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.

Se han observado muy altas respuestas con la combinación de 4 drogas (PEF-G): GEM, 5-FU infusión continua PVI, CDP y epirrubina, con 58% de RP, MSV de 9 meses y beneficio clínico de 78% en 43 pacientes (Reni M, ASCO 2000), y la combinación de 5-FU bolus e infusión i.v., leucovorín, GEM y OXHP (FOLFUGE-

MOX) con 29% de RO (11% RC y 18% RP) y MSV de 8 meses en 28 pacientes tratados (Garnier C, ASCO 2001), pero se precisa su validación en ensayos fase III.

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 (Conroy T, ASCO 2003), con MTP de 5,9 meses y MSV de 9,5 meses.

La combinación de GEM, CDP 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%.

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 randomiza GEM+CDP *versus* GEM y GEM+CPT-11 *versus* GEM+docetaxel, 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. Un grupo italiano está evaluando GEM vs PEF-G.

Los resultados de estos estudios definirán con precisión si algunos de estos dos 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 irresecables, y con la intención de conseguir la resecabilidad, pueden probarse los dobles que por ahora han demostrado un claro incremento de respuestas en los ensayos fase III: CDDP+GEM, GEMOX o CPT-11+GEM.

Deben ser estimulados los estudios comparativos fase III intergrupos para validar definitivamente la eficacia de las combinaciones de 2 o de 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 Oxaliplatin para pacientes con cáncer de páncreas avanzado o 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. 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.

7. 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 (Abst. 619).
8. Di Constanzo F, Sdrobolin A, Carlini P, et al. Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a GOIRC randomized phase II trial. ASCO 2001; 20:154 a (Abst. 612).
9. Evans DB, Abruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. In: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosemberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven 1997. p. 1054-87.
10. 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.
11. 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 (Abst. 620).
12. Glimelius B, Hoffman K, Sjoeden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of live in advanced pancreatic biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
13. Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K. High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Oncology Reports* 2002; 9: 1355-61.
14. Hayashi K, Imauzumi T, Ucgida K, et al. High response rate in patient with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Ann Oncol* 2002; 13(Supl. 5); 195 (Abst 721P).
15. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, et al. Gemcitabine and Cisplatinum in the treatment of advanced metastatic pancreatic cancer. Final results of a phase II study. ASCO 1999; 18: 271a (Abstract).
16. 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).
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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).
21. Lutz MP, Ducreux M, Wagener T, et al. Docetaxel/Gemcitabine or Docetaxel/Cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: a randomized phase II study of the OERTC-GI Group. ASCO 2002; 21: 125a (Abst. 498).
22. Maisey N, Cha I, Cunningham D, et al. Multicenter randomised phase III trial comparing protracted versus infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus Mytomicin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
23. 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).
24. 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.
25. 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).
26. 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).
27. Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in combination for advanced pancreatic cancer. A Hoosier oncology group study. ASCO 2002; 21: 137a (Abst 546).
28. Sheithauer W, Shüll B, Ulrich-Pur H, et al. Gemcitabine alone or in combination with capecitabina in patients with advanced pancreatic carcinoma. ASCO 2002; 21: 126a (Abst. 500).
29. 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.
30. Tempero M, Plunkett W, Ruiz von Haperen 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.

Importancia de la anemia y su tratamiento

J. A. MORENO NOGUEIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

La anemia es el trastorno hematológico más frecuente en los pacientes con cáncer, con una incidencia del 17-46% dependiendo del tipo de neoplasia, localización, extensión, tratamientos recibidos, etc., pudiendo estar presente en el momento del diagnóstico y especialmente en la evolución en más del 60% de los casos. En el estudio ECAS (*European Cancer Anemia Survey*) el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos, presentaron anemia en algún momento de su curso evolutivo, desde el diagnóstico.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la anemia del paciente con cáncer es multifactorial, aunque en un determinado paciente, pueda primar una causa sobre otra. La anemia puede ser por pérdidas hemáticas, déficits nutricionales, déficit de hierro, insuficiencia renal, hemólisis, infiltración de la médula ósea, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, PTT, etc., sin embargo, la forma más frecuente es la anemia de enfermedad crónica y la secundaria a los tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, sin que exista una correlación entre la severidad de la anemia y la causa de la misma. Este tipo de anemia crónica, que se agrava con la quimio/radioterapia, se caracteriza por hiposideremia, por una ferritina alta y una transferrina normal o baja, una capacidad de fijación al hierro baja y unos depósitos de hierro normales demostrados por la ferritina alta o por tinción de azul de Prusia positivo en médula ósea. El recuento de reticulocitos no está aumentado de forma óptima en relación al grado de anemia, indicando su carácter hipoproliferativo. La severidad de la anemia es media o moderada con hemoglobina entre 8-10 g/dl, pero un 20-30% de estas anemias van a requerir transfusiones.

En la génesis de esta anemia intervienen factores diversos: acortamiento de la vida media de los hematíes, disminución de la producción de hematíes por la médula ósea en respuesta a la demanda aumentada y una movilización inadecuada del hierro desde los depósitos. Un mecanismo importante es el incremento de actividad fagocítica de los macrófagos en relación a una mayor producción de citoquinas inflamatorias, especialmente la IL-1 y TNF que parecen actuar inhibiendo la producción de eritropoyetina endógena y disminuyendo la respuesta de los progenitores eritroides a esta eritropoyetina. En pacientes con cáncer, los niveles de eritropoyetina para cualquier grado de descenso de la

hemoglobina, son significativamente más bajos que en el grupo control formados por pacientes con anemia ferropénica. Desaparece la relación lineal entre niveles de eritropoyetina y niveles de hemoglobina, tal como ocurre con la anemia de la insuficiencia renal crónica (Fig. 1).

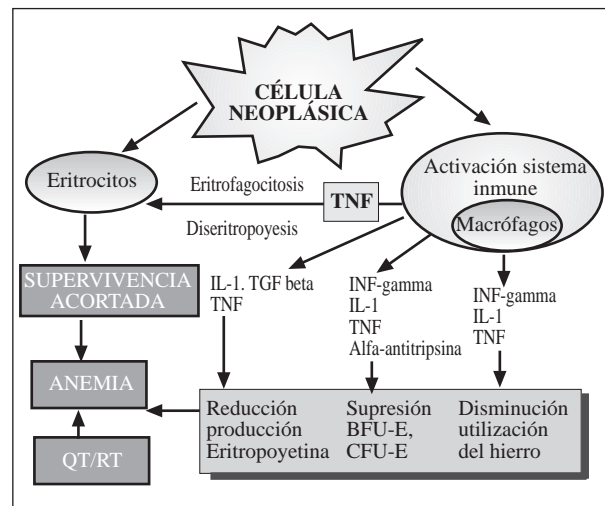


Fig. 1. Fisiopatología de la anemia crónica del cáncer.

Esta respuesta inadecuada de la eritropoyetina endógena en pacientes con cáncer se empeora con los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia, independientemente de que la quimioterapia contenga o no cisplatino y sin que se relacione con la nefrotoxicidad. La quimioterapia parece tener un efecto inhibitorio sobre las células productoras de eritropoyetina del endotelio peritubular, sin originar nefrotoxicidad clínica (Tablas I y II).

Las alteraciones de la cinética del hierro son típicas de este tipo de anemias con hipoferrremia y depósitos corporales de hierro normales o aumentados, siendo incapaz la médula ósea de utilizar este hierro en la producción de hemoglobina, posiblemente debido en parte a una producción excesiva de apoferritina, por acción de la hiposideremia y a la mayor producción de IL-1, que

TABLA I

FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA ANEMIA ASOCIADA A DIFERENTES AGENTES CITOTÓXICOS

I. Pacientes con tumores sólidos no tratados previamente		
Fármaco	Grados I/II (%)	III/IV (%)
Cisplatino	68	2-11
Carboplatino	66	0-26
Paclitaxel	23-93	0-13
Docetaxel	73-97	0-14
Gemcitabina	63-69	5
Methotrexate	25	3
Vinorelbina	50-77	1-21
Topotecán	31-90	4-32
Irinotecán	60	8
5-FU	50-54	5-11
5-FU-LV	6-53	2-5

M. R. Nowrousian. Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter IV. 2002.

TABLA II

FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA ANEMIA ASOCIADA A DIFERENTES AGENTES CITOTÓXICOS

I. Pacientes con tumores sólidos tratados previamente		
Fármaco	Grados I/II (%)	III/IV (%)
Paclitaxel	18-90	2-64
Docetaxel	60-87	3-42
Vinorelbina	6-40	3-14
Topotecán	64-87	12-40
Irinotecán	49	10-62
Etopósido	31-56	7-13
Ifosfamida	19	5-32

M. R. Nowrousian. Recombinct Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter IV. 2002.

liga una proporción superior de lo normal del hierro que penetra en la célula y evita que este se libere rápidamente. Este hierro intracelular queda en forma de hemosiderina y por tanto menos disponible que el unido a la ferritina. Por otro lado, la acción de la IL-2 libera lactoferrina que tiene gran afinidad por el hierro, lo que impide su incorporación a los eritroblastos. Junto a todo esto, hay una menor cuantía de transferrina por acción de los macrófagos activados que secuestran dicha transferrina libre. En definitiva una disminución de la disponibilidad del hierro por su acumulación intracelular y su disminución a nivel plasmático, lo que colabora en una disminución de la proliferación de elementos eritroides en la médula ósea.

Otros hechos a valorar en la anemia de los pacientes con cáncer es su efecto sobre la función cognitiva, la hipoxia tumoral y su posible papel en la farmacodinamia de ciertas drogas antineoplásicas. Así, estudios preclínicos han demostrado un efecto neuroprotector e incremento de la cognición con el tratamiento de eritropoyetina. Un estudio aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama estadios I-III, tratados con epoetin alfa

frente a placebo, analizó la función cognitiva, astenia y calidad de vida, señalando que se mantenían o mejoraban los niveles de hemoglobina, menor disminución de la función cognitiva durante la quimioterapia y una atenuada disminución de la calidad de vida en relación a la energía y actividad durante la quimioterapia en el grupo tratado, frente al grupo placebo. Esto señala que puede existir una relación entre la disminución de la hemoglobina y la disfunción cognitiva durante el tratamiento con quimioterapia.

Existe una asociación entre hipoxia tumoral, donde la anemia juega un importante papel, con la progresión tumoral y el fallo terapéutico, especialmente de la radioterapia. Ello supone que la hipoxia es un factor pronóstico independiente del control local, de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La prevención y corrección de la anemia puede representar un claro beneficio en el control de esta patología, al mejorar la radio/quimiosensibilidad (Fig. 2).

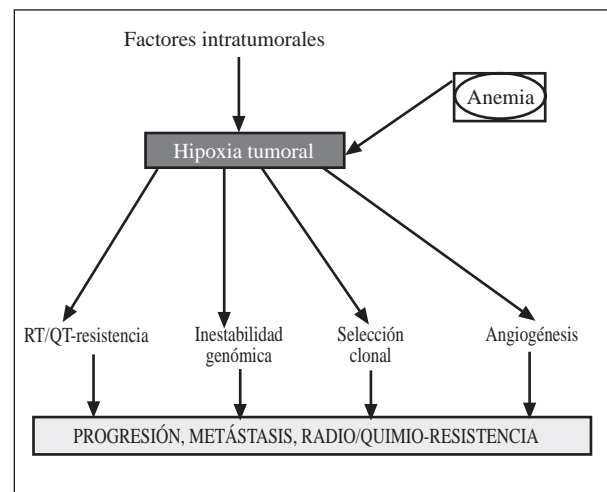


Fig. 2. Relación entre anemia e hipoxia tumoral.

Estudios recientes han demostrado la presencia del receptor de eritropoyetina en células tumorales del cáncer de mama y no en los tejidos circundantes, pero su papel en la cascada de señales intracelulares no es bien conocido, sin embargo podría ser un objetivo de tratamientos específicos o incluso pudiera serlo de la quimioterapia, pero todo ello está por aclarar.

Otro aspecto interesante es la demostración del papel de las células rojas en la farmacodinamia de ciertos fármacos, participando como transportadores de antraciclinas e ifosfamida, pero no en los compuestos de platino o taxanos. El impacto de un adecuado nivel de eritrocitos en la farmacodinamia de diferentes agentes citotóxicos debe ser confirmado en estudios preclínicos y clínicos.

En definitiva la anemia es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, especialmente con enfermedad avanzada y/o bajos regímenes de quimioterapia/radioterapia, por lo que es absolutamente necesario identificar las causas de la anemia antes de una adecuada planifica-

ción terapéutica. La anemia es una de las causas más importantes de la astenia y del deterioro de la calidad de vida de los pacientes con cáncer, existiendo una relación de los niveles de hemoglobina y la disminución de la calidad de vida, siendo además un factor pronóstico en numerosas neoplasias. Ello lleva a plantearse la importancia de su tratamiento, las transfusiones de concentrados en hematíes en la anemia grave y en la anemia moderada-leve el tratamiento con eritropoyetina.

La eritropoyetina actúa selectivamente sobre la médula ósea para inducir la eritropoyesis. Ejerce su efecto biológico uniéndose a un receptor específico de la superficie de las células diana, miembro de la familia de los receptores de crecimiento, lo que conduce a un aumento de proliferación y división de los eritroblastos, aumento del consumo de hierro y de la síntesis de hemoglobina (Fig. 3).

Gracias a las técnicas de clonado y recombinación genética es posible obtener eritropoyetina recombinante humana biológicamente activa, lo que en la actualidad es un tratamiento seguro y adecuado para la anemia crónica del cáncer o inducida o agravada por la quimioterapia y/o radioterapia.

Diferentes estudios sobre el tratamiento con eritropoyetina exógena de la anemia del cáncer con o sin quimioterapia y/o radioterapia, señalan un índice de respuestas del 60-70%, definidas estas como un incremento de 2 g/dl o más de hemoglobina, dando lugar a una reducción en un 36% en los requerimientos de transfusiones. Esto se ha traducido en una mejoría de

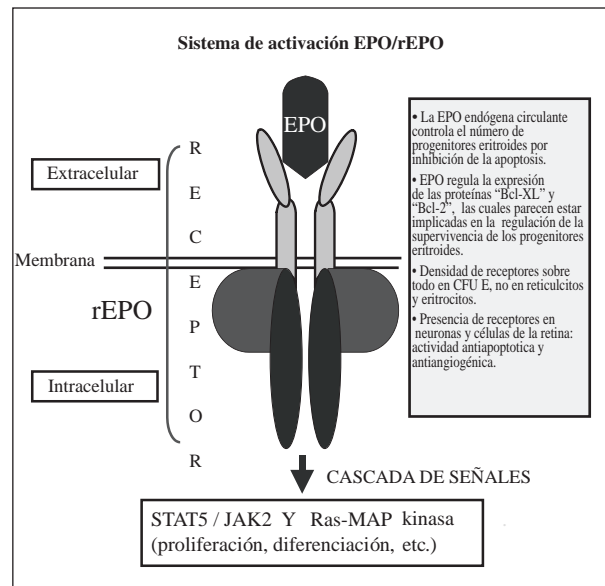


Fig. 3. Receptor de eritropoyetina.

la calidad de vida de los pacientes, independiente de la respuesta del tumor a la quimioterapia y del tipo de tumor. En determinados estudios sobre tumores de cabeza y cuello, la mejoría fue incluso en la tasa de respuestas patológicas completas, en el control local de la enfermedad y en supervivencia, lo que deberá ser confirmado con nuevos ensayos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dicato M, Duhem C, Berchem G, Ries F. Clinical benefit from erythropoietin. *Current Opinion in Oncology* 2000; 12: 297-302.
2. Dicato M, Harper P. Evolving Issues in Oncology: What is the "Optimal" Hemoglobin Level?. Part One. *Semin Oncol* 2001; 28 (2)(Supl. 8): 1-70.
3. Portenoy RK. Cansancio en relación con el cáncer: un problema inmenso. *The Oncologist* (Ed. Española), 2000 ; 5, 5: 369-71.
4. Quirt I, Robeson C, Lau C, et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin level and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19, 21: 4126-34.
5. Díaz-Rubio E, Dorta Delgado J, Alberola V, Juan O, Moreno Nogueira JA, Calvo García E, et al. Anemia en el paciente oncológico. *Rev Cancer* 2001; 15(Supl. 2): 1-30.
6. Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. *The Oncologist* 2003; 8(Supl.1): 19-21.
7. Pronzato P, Cortesi E, Van der Rijt, Moreno-Nogueira JA, et al. Early intervention with Epoetin Alfa in breast cancer patients undergoing chemotherapy: Results of randomized multicenter fase II study (EPO-Int-47 Study Group). *ESMO* 2002; 168: 220.
8. Lappin T. The cellular biology of erithropoietin receptors. *The Oncologist* 2003; 8 (Supl. 1): 15-8.
9. Vaupel P, Kelleher DK, Höcke M, et al. Oxygen status of malignant tumors: Pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 8): 29-35.
10. Moullet I, Salles G, Kettere N, et al. Frequency and significance o anemia in non-Hodgkin's Lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1109-15.
11. Watters J, O'Brien M, Ashley S, et al. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 601-3.
12. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effets of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
13. O'Shaughnessy J, Vukelja S, Savin M, et al. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *ASCO* 2002; 21, 363a: 1449.
14. Mittelman M, Zeidman A, Fradin Z, et al. Erythropoietin has an anti-myeloma effect. A clinical observation supported by animal studies. *Blood*. 2002; 5127 (abstract).

Nuevos aspectos en el uso de los factores de crecimiento

N. REGUART, P. GASCÓN VILAPLANA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

Desde hace más de veinte años que se ha producido un gran progreso en nuestros conocimientos de los elementos celulares y factores solubles que regulan la hematopoyesis. Hoy en día podemos concluir que desde la caracterización y biología de la stem cell hasta las células completamente diferenciadas o maduras que circulan por la sangre (serie blanca, roja, plaquetas, linfocitos, NK y dendríticas), poseemos un grado de conocimiento muy exacto de todo el complejo árbol hematopoyético. Podemos decir que conocemos con precisión los factores de crecimiento que regulan cada una de las etapas de diferenciación y proliferación celular que a partir de la célula stem, el vértice de la pirámide hematopoyética, influyen en la génesis de las distintas líneas celulares. Cada línea tiene su factor o factores específicos que determinan su linaje. No fue hasta el año 1991 con la aparición de los factores recombinantes que se pudieron utilizar estos factores en la clínica del soporte hematológico de los enfermos con cáncer. Primero fue el GM-CSF y posteriormente el G-CSF. Por su parecida eficacia y menor toxicidad, ha sido el G-CSF el factor de crecimiento que más se ha utilizado en el campo de la oncología.

Hace ahora algo más de diez años, las expectativas clínicas que generaron estos factores eran extraordinarias. Sin embargo, una vez introducidos estos en la práctica clínica ya de manera rutinaria, lo cierto es que nos encontramos en una especie de compás de espera o estancamiento en cuanto a la aparición de nuevos factores. Conocemos bien sus indicaciones y los utilizamos siguiendo las guías de las sociedades oncológicas, ya sea ASCO o ESMO.

En el campo de los factores mielopoyéticos la gran novedad ha sido la reciente aprobación del factor G-CSF pegilado (pegfilgrastim, Neulasta®) que le confiere una vida media muy prolongada lo que hace que cada ciclo de quimioterapia se pueda cubrir con una única inyección subcutánea en lugar de las múltiples que se necesitan con el G-CSF simple. El otro hecho a resaltar es que gracias al soporte hematopoyético, tanto con eritropoyetina como con G-CSF, se pudieron llevar a cabo ensayos clínicos para demostrar la hipótesis de Simmons y Morton sobre densidad de dosis. Se comprobó la hipótesis en linfoma no-Hodgkin en personas mayores (B. Coiffier, comunicación personal) y en cáncer de

mama avanzado (1). En ambos estudios se comprobó que ciclos de 2 semanas de quimioterapia, con soporte hematopoyético, daban mejores respuestas que cuando se les comparaba a ciclos de tres semanas.

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE: PEGFILGRASTIM

El pegfilgrastim es el factor de crecimiento mielode G-CSF pegilado y se ha registrado bajo el nombre de Neulasta®. El nuevo agente se obtiene mediante la unión covalente de una molécula de polietilenglicol de 20 kilodaltons al extremo amino terminal (N-terminal) de filgrastim (Neupogen®). Como ya ha ocurrido con otros fármacos, véase interferón y eritropoyetina, se ha buscado una mejoría en la administración con una sola dosis, mediante la estabilización química de la molécula que le proporcione una mayor prolongación de vida media y con ello una prolongación de sus efectos. Así, el pegfilgrastim actúa por el mismo mecanismo de acción que la molécula nopegilada (filgrastim). Se une a los receptores de G-CSF presentes en los neutrófilos y sus precursores en médula ósea y en sangre periférica. Se ha comprobado en estudios in vivo que la pegilación no afecta las propiedades biológicas del agente en términos de proliferación celular o de afinidad al receptor. Sin embargo, la adición de la molécula de polietilenglicol confiere una acción biológica sostenida al aumentar de manera importante la vida media del agente en plasma (Fig. 1). Esto se consigue debido a una gran reducción en la aclaramiento renal por el mayor tamaño de la molécula y en depender su eliminación fundamentalmente por el aclaramiento a través de los receptores de G-CSF presentes en los neutrófilos. Por ello, el nuevo fármaco empieza a desaparecer del plasma en paralelo a la recuperación de estos (Fig. 2). Esta extensión de su vida media le proporciona unas ventajas clínicas: a) el fármaco requiere tan sólo una única administración por ciclo de quimioterapia y, con una dosis unificada de 6 mg para todos los pacientes. El nuevo fármaco pegfilgrastim (una sola dosis) reduce en aproximadamente un 42% el riesgo relativo de neutropenia febril, comparado con la administración diaria de filgrastim durante una media de 11 días (2). Un análisis integrado de eficacia de los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha que incluye 620 sujetos, 340 de los cuales recibie-

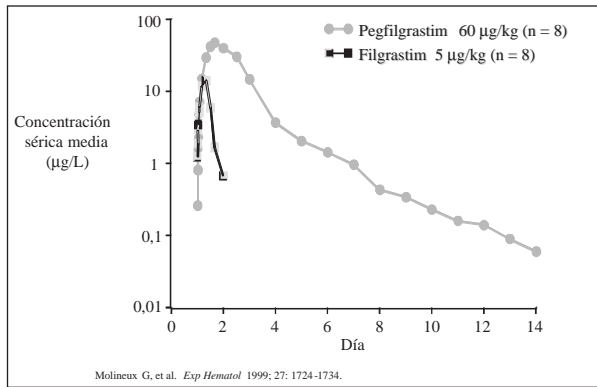


Fig. 1. Niveles séricos de pegfilgrastim en voluntarios sanos.

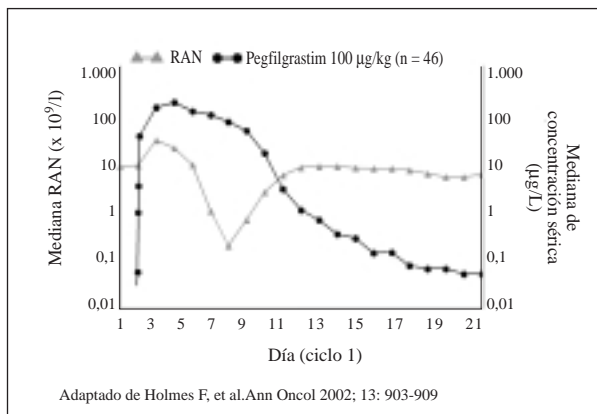


Fig. 2. Pegfilgrastim se elimina cuando los niveles de neutrófilos vuelven a la normalidad.

ron pegfilgrastim y 289 recibieron filgrastim demostró que la incidencia de neutropenia febril fue de un 19% para este último y de un 11% en el pegfilgrastim, lo que representa una disminución del 42% para el fármaco pegilado. En el brazo sin G-CSF la neutropenia febril era del 38% (2-4). Durante los estudios clínicos se apreció que el aclaramiento del fármaco del plasma coincidía con la recuperación de los neutrófilos. Este fenómeno se comprobó que era debido a la unión con el receptor presente en estas células (5). Este hecho permite asegurar una protección adecuada frente a la mielosupresión con independencia de la gravedad y la duración de la misma. Debido a su mayor tamaño comparado con el filgrastim, la forma pegilada casi no se elimina por el riñón, y por ello su eliminación de la sangre depende exclusivamente de los receptores en los neutrófilos. Esto hace que su vida media alcance de 46-62 horas frente a 3,5 horas del filgrastim, lo que le confiere la deseada acción sostenida del fármaco.

El perfil de toxicidad es excelente siendo prácticamente idéntico a la forma no pegilada.

Un dato de interés, en relación a futuros usos del pegfilgrastim, es su capacidad para movilizar las células stem CD34+. Con una dosis de 300 µg/kg (21 mg para una persona de 70 kg) se obtenían 3 veces más células CD34+ que cuando se utilizaban 100 µg/kg que equivaldrían aproximadamente a 7 mg, dosis muy parecida a la utilizada en pacientes (6). Esto tiene un potencial extraor-

dinario en los trasplantes de médula ósea al potenciar de forma extraordinaria la eficacia de las feresis.

FACTORES TROMBOPOYÉTICOS

El desarrollo de factores tromboyéticos ha tenido grandes contratiempos. El tan deseado factor de crecimiento específico para las plaquetas, la trombopoyetina (TPO) todavía no ha sido aprobado por la FDA. El desarrollo clínico del MGDF, una versión truncada recombinante de TPO, tuvo que interrumpirse por desarrollarse anticuerpos contra la molécula nativa y la posibilidad de originar trombocitopenias a niveles peligrosos. La única molécula aprobada por la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia severa post-quimioterapia es la interleucina-11 (IL-11). Se trata de una citocina que actúa de manera sinérgica con la IL-3 y el factor de la célula stem (ligando del c-kit) promoviendo la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas e induciendo la maduración de los megacariocitos (7). Tiene el inconveniente que su acción no es instantánea sino que tarda unos días, de 3 a 5 en verse los efectos. De ahí, que su utilización sea en la prevención de la trombocitopenia severa. La IL-11 presenta unos efectos secundarios nada despreciables. A la retención de fluidos, muy común para muchas citocinas, se añade la de asociarse con la aparición de arritmias cardiacas: palpitaciones, taquicardia, y arritmias auriculares ya en forma de fibrilación o flutter se han descrito con una cierta frecuencia, por lo que el enfermo debe estar monitorizado por lo menos la primera vez que se le administra la citocina.

FUTURO

El futuro en cuanto a desarrollo de nuevas citocinas o nuevas combinaciones que puedan aumentar nuestro arsenal farmacológico de soporte hematopoyético no aparece muy innovador. El factor FRIL es un factor de crecimiento de la célula stem y posiblemente el más prometedor de todos los existentes, por los datos preclínicos de que disponemos (8), está en fase 1 de ensayo clínico. Este es un factor que aumenta las stem cells induciéndolas muy poca diferenciación (9). Se trataría, de confirmarse los resultados en ratones, del factor deseado para proceder a la expansión ex vivo de las células stem, de repercusiones clínicas muy importantes, fundamentalmente en el campo del trasplante y en el de la biología de la reparación tisular.

Finalmente, se han probado combinaciones de citocinas anti-apoptóticas (FL (F), TPO (T), IL-3 (3), SCF (S), y SDF-1) en ratones que han recibido irradiación letal (90%). Se ha podido comprobar que la combinación de 4 de ellas (SFT3) o de 5 (SFT3+SDF-1), a las 2 horas y 24 horas de la radiación letal, produce en los ratones una supervivencia de más del 80% comparados a los ratones control, que no han recibido ninguna citocina, que presentan una supervivencia de tan sólo un 8,3% (10). Estos estudios son de gran interés en la eventualidad de accidentes nucleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Citron ML, 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.
2. Siena S, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Onc Rep* 2003; 10: 715-24.
3. Holmes FA, et al. Blinded, randomised, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727-31.
4. Green, et al. A randomised, double blind, multicenter, phase III study of fixed-dose, single-administration pegfilgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.
5. Johnston E, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2522-8.
6. Molineux G, et al. A new form of filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. *Exp Hematol* 1999; 27: 1724-34.
7. Tepler, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human IL-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood* 1996; 87: 3607-14.
8. Hamelryck TW, et al. The role of weak protein-protein interactions in multivalent lectin-carbohydrate binding: crystal structure of cross-linked FRIL. *J Mol Biol* 2000; 299: 875-83.
9. Kollet O, et al. The plant lectin FRIL supports prolonged in vitro maintenance of quiescent human cord blood CD34+CD38+/-low/SCID repopulating stem cells. *Exp Hematol* 2000; 28: 726-36.
10. Herodin F, et al. Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal g-irradiation promotes survival. *Blood* 2003; 101: 2609-16.

Situación actual del tratamiento del dolor

J. SANZ ORTIZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

El enfermo con dolor es una persona en crisis y el aliviar el dolor significa la excelencia profesional. Es un síntoma, no un diagnóstico. Su percepción no depende de la cantidad de lesión anatómica o física, sino de múltiples y complejos factores personales. Numerosos enfermos presentan dolor semanas o meses antes de que radiológica o neurológicamente se pueda evidenciar la lesión.

En la antigüedad los médicos no gozaban de una gran reputación. En el Antiguo Testamento se menciona a los médicos en dos ocasiones: una como sirvientes y buenos embalsamadores (Génesis 50,2), y otra como "mentirosos y carentes de valor". En el Nuevo Testamento se hace una velada alusión: una mujer "que había sufrido las consecuencias de haber sido tratada por muchos médicos sin obtener mejoría alguna, pero en ellos se había gastado todo lo que poseía" (Marcos 5,26). Dado que la enfermedad y el sufrimiento son inseparables de la condición humana, siempre ha existido un grupo de personas que se han encargado de los enfermos, encontrando explicaciones e inventando tratamientos, a menudo peores que las propias enfermedades. "¿Qué diferencia a un cirujano de un médico? Uno mata con sus medicinas, y el otro con su cuchillo. Sólo se diferencian del verdugo en que hacen despacio lo que aquel hace con rapidez" (Citado en Burton R, *The anatomy of melancholy*. London: Dent. 1932). Después de esta llamada al sentido del humor (1) podemos afirmar que hoy en día los profesionales sanitarios se han ganado la confianza y el prestigio que conlleva querer, saber y poder aliviar el sufrimiento humano. Hay muchas maneras de proteger la vida. Hay muchas maneras de asegurar que las personas vivan en la dignidad que se merecen. Curar y cuidar a los enfermos corresponde a los servicios sanitarios, como también les corresponde aliviar el dolor y evitar los sufrimientos. La atención integral del enfermo, como persona contemplando todas sus múltiples facetas, va calando de nuevo en los profesionales de la medicina. La labor en equipo interdisciplinario está siendo más apreciada por los profesionales, gestores sanitarios y la sociedad. La demarcación artificial entre tratamiento activo de la enfermedad y cuidados paliativos va desapareciendo. El tratamiento sintomático de la

persona tanto en la fase curativa (terapia de soporte) como en la etapa no curable (terapia paliativa) va cobrando gran importancia. No se puede tener la sensación de existir sin tener también la sensación de tener que sufrir. De la misma manera, resulta igualmente imposible pensar que uno va a morir, sin pensar al mismo tiempo en lo fantástico que es vivir. El sufrimiento humano ha dejado de ser sólo un problema privado y metafísico de cada persona, para convertirse además en un problema público de gran relevancia. Médicos, enfermeras/os, auxiliares, celadores y gestores de la sanidad son conscientes de que su alivio es un servicio fundamental del sistema nacional de salud. Por fin el alivio del sufrimiento humano es reconocido como objetivo preferente de la labor de los profesionales sanitarios dentro del ámbito público, y lo que es más importante, está demostrado que se puede conseguir. Es importante recordar que sufrimiento y el dolor no son patrimonio exclusivo del enfermo no curable, sino que afecta a todos los seres humanos: sanos, enfermos, en tratamiento curativo, con enfermedad crónica o en fase terminal. El entender, aliviar, acompañar y consolar a la persona que sufre es eficaz, efectivo, eficiente, equitativo, justo y satisfactorio para el individuo, el profesional y la sociedad. En otras palabras es conseguir la codiciada excelencia (2).

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Si el objetivo más próximo e inmediato de nuestra vida no fuese el dolor, nada habría más carente de finalidad y sentido. No hay hombre sin dolor y si lo hay no es un hombre. Es verdad que cada desdicha, considerada aisladamente, se nos antoja como una excepción; pero en realidad la desdicha es la norma. El dolor es una de las principales manifestaciones clínicas en el paciente oncológico, siendo el síntoma más importante en el 30-40% de enfermos en tratamiento activo, y el 70-90% de los que se encuentran en estadios avanzados y fases terminales. En términos generales se puede afirmar que el dolor es moderado-intenso en el 50% de los casos, y de grado muy intenso o intolerable en el 30% (3). Según datos de la OMS, aproximadamente 5 millones de personas mueren anualmente de cáncer, y entre 4 y 9 millo-

nes padecen dolor en algún momento de su evolución. Estas cifras dan idea del importante problema médico y social que constituye el dolor en los pacientes oncológicos: una buena analgesia es útil tanto desde el punto de vista clínico como psicosocial, ya que permite al paciente mantener una buena calidad de vida, continuar trabajando y relacionarse con la familia y el entorno. Los medios actualmente disponibles, conociendo el tipo y características del dolor y con tratamiento opioide combinado de pauta regular (prescripción programada, dolor continuo) más dosis de rescate según necesidad (pauta a demanda, crisis de dolor agudo), por vía oral o parenteral, es posible el alivio del dolor en más del 90% de pacientes. Las Unidades del dolor y las terapias invasivas consiguen rescatar un 8-10% de los restantes. Es cierto que en un pequeño porcentaje (2%) de casos el dolor plantea un problema de difícil solución. La terapia analgésica debe ser: eficaz, fácil de administrar, adecuada para cada paciente y con mínimos efectos secundarios. El objetivo principal de la terapia farmacológica es eliminar el dolor y en su defecto aminorar su intensidad y hacer que sea "tolerable". Hay que tener en cuenta que el umbral del dolor es distinto en cada paciente, y que para lo que unos es soportable, para otros es insufrible.

Desafortunadamente el dolor producido por el cáncer se encuentra infratratado. Buena prueba de ello es que el 50% de adultos que fallecen en un hospital con dolor moderado o intenso durante los tres últimos días de su vida, y el 26% de los ancianos con dolor no reciben analgésicos (4,5). Su incidencia varía según cada etapa evolutiva: 50% al diagnóstico, 80-90% en la fase terminal y 100% durante el tratamiento oncológico. En términos generales se puede afirmar que el dolor es moderado-intenso en el 70% de los casos, y de grado muy intenso o intolerable en el 30%. El 20% de los pacientes con cáncer y dolor no tiene aliviado el síntoma (6).

HISTORIA DE LA DISPONIBILIDAD DE OPIOIDES EN ESPAÑA

Desde 1975 hasta 1988, con la excepción de la metadona (Metasedin), la solución acuosa de morfina (clorhidrato de morfina) era la única forma disponible de dar opioides por vía oral en pacientes oncológicos con dolor crónico. Hay que señalar que desde 1984 está disponible en España la buprenorfina de administración sublingual (Buprex) que no tuvo una aplicación eficaz en la clínica oncológica. Es justo y necesario reconocer públicamente la gran ayuda prestada por los servicios de farmacia hospitalaria produciendo y dispensando dicha solución sin restricciones. En 1988 se comercializa el sulfato de morfina con forma de comprimidos de liberación retardada de 10, 30, 60 y 100 mg. En 1990 se incluye en el vademécum el sulfato de morfina en forma de comprimidos 10-20 mg de liberación inmediata. El fentanilo transdérmico reservorio cutáneo aparece en 1998 (Durogesic) permitiendo la administración de opioide con niveles constantes de forma continuada reservorio cutáneo adhesivo cada 48-72 horas. En el 2000 se incorpora una nueva forma galénica de fentanilo

de administración transmucosa oral de gran utilidad en la prevención y en el tratamiento de las crisis agudas de dolor en el paciente con dolor crónico. En el 2002 se incorpora al armamentario opioide los parches cutáneos de buprenorfina que permiten su administración cada 72 horas.

En 14 años hemos pasado de disponer de un solo preparado opioide por vía oral a tener 5 además de la buprenorfina sublingual y la metadona. Esta circunstancia ha tenido gran repercusión en la forma y en la aplicación de las técnicas analgésicas con opioides. Ha habido cambios importantes en las pautas y vías de administración; se ha implantado la mal llamada "rotación de opioides" (intercambio); al disponer de diferentes preparados y vías de administración se ha vencido el obstáculo de toxicidad limitante; y por último, el hecho de disponer de un "menú" ampliado hace que cada persona que reacciona de una forma única y específica hace que su aplicación pueda tener más posibilidades de encontrar el opioide más adecuado para su constitución enzimática y genética. Por ejemplo: se puede no tolerar el estreñimiento producido por una dosis eficaz de morfina y, sin embargo el cambio a un reservorio de fentanilo a dosis equianalgésicas resuelve el problema.

FACTORES QUE HACEN INADECUADO EL TRATAMIENTO ANALGÉSICO

Los podemos dividir en tres categorías: a) los relacionados con los profesionales sanitarios; b) los vinculados al paciente; y c) los relativos al sistema sanitario.

1. Profesionales. La formación recibida sobre dolor en la carrera profesional en el pre y postgrado es escasa o inexistente. El conocimiento del problema del dolor, de los analgésicos opioides y el arte de su utilización son rotundamente insuficientes. El problema que plantea el total desconocimiento de la necesidad de medir el dolor y de los métodos existentes para hacerlo es, probablemente, una de las causas más importantes de que se encuentre infratratado. Otros factores son las falsas creencias que afectan al profesional sanitario como son el miedo a producir adicción y tolerancia a los fármacos utilizados. El dolor debe ser incluido como el 5º signo vital a medir en todo enfermo oncológico, junto con la tensión arterial, el pulso, la temperatura y el número de respiraciones. Si no se mide la intensidad del dolor, no se puede mejorar.

2. Pacientes. La percepción y expresión del dolor es profundamente subjetiva. Cada persona tiene sus creencias y cultura dentro de las que se mueve y canaliza el síntoma dolor. Son las que crean la atmósfera y el lenguaje en el que el enfermo se expresa. Algunas de ellas son: el rechazo a decir que tiene dolor, el no querer distraer al médico del tratamiento de su cáncer, miedo a no ser etiquetado como un "paciente bueno", rechazo a los opioides, miedo a efectos secundarios y escaso cumplimiento de la pauta de medicación prescrita. Otros creen que el dolor es inevitable y reportan su presencia.

3. Sistema sanitario. Tiene restricciones legales para la prescripción médica y dispensación farmacéutica de

opioides mayores y la prioridad de tratar el dolor oncológico es baja.

La razón más común del inadecuado alivio del dolor oncológico es el fallo de los profesionales sanitarios en evaluar de forma habitual la mejoría obtenida con la prescripción de los analgésicos (7). En una encuesta realizada a 897 oncólogos que en los últimos 6 meses vieron 70.000 pacientes, el 76% reconocen que la dificultad para evaluar el dolor es la causa más importante del alivio inadecuado. El 52% reconoce formación insuficiente y menos del 7% de los médicos que comienzan su práctica en EE.UU. conocen bien como evaluar el dolor (8). El tratamiento correcto del dolor debe comenzar por una evaluación integral del dolor y de las consecuencias que tiene sobre el estado funcional del paciente.

REQUISITOS PARA UNA TERAPIA EFICAZ

Fundamentalmente son tres que se aplican concurrentemente. Siempre comenzar aliviando el dolor de forma inmediata con los analgésicos disponibles. En segundo lugar mantener la analgesia eficaz hasta que el tratamiento oncológico específico comienza a funcionar y por último suspender la terapia analgésica. Cuando el tratamiento oncológico deja de ser eficaz reinstaurar los fármacos que interrumpen la vía nociceptiva.

1. *Tratamiento etiológico*: en la neumonía con dolor torácico el tratamiento es la utilización de antibióticos. De la misma manera en el dolor por metástasis óseas el tratamiento específico de la neoplasia (hormonoterapia, quimioterapia o radioterapia), en tumores sensibles, no sólo contribuye a quitar el dolor, sino además, alivia otros síntomas como la astenia, la anorexia, mejora la calidad de vida y, posiblemente prolonga la supervivencia. La quimioterapia analgésica tiene el "valor añadido" de actuar en varios síntomas simultáneamente. Recientemente se han añadido al arsenal terapéutico de la oncología los inhibidores de la señal de transducción citoplasmática en la célula neoplásica. El STI571 (Imatinib) inhibidor del receptor tirosín kinasa (RTK) del c.kit, Bcr.Abl y PGDFr. Otros son trastuzumab (anti-HER2) en mama y cetuximab (anti-EGFr) para tumores de cabeza y cuello que consiguen reducir en más del 40% el tamaño de metástasis macroscópicas.

2. *Interrupción de la vía nociceptiva*:

a) Fármacos analgésicos (AINE, paracetamol, opioides y adyuvantes).

b) Técnicas invasivas (bloqueos, cirugía, bombas implantables en sistema nervioso central).

3. *Modificación en la percepción del dolor*: teniendo en cuenta todos los componentes de la percepción multidimensional individual que es el dolor. Las técnicas físicas como: calor, frío, masaje, estimulación eléctrica transcutánea, acupuntura,... Técnicas psicológicas como cognitivo-conductuales, psicoterapia, visualización, relajación,... Técnicas espirituales como la meditación, el diálogo interno, la escucha atenta, el no abandono y el apoyo incondicional resultan de gran ayuda (9).

ANALGÉSICOS NUEVOS DE RECIENTE INCORPORACIÓN

En el año 2002 se produce el lanzamiento de la buprenorfina de administración transdérmica en forma de parche matricial (10).

En el 2003 se incorpora un nuevo inhibidor selectivo de la COX-2 por vía parenteral (Dynastat) con menores efectos secundarios gastrointestinales. Tienen próxima su incorporación el MSTc de 24 horas, la oxycodona en comprimidos liberación retardada, la hidromorfona de liberación retardada y la combinación de tramadol más paracetamol en comprimidos.

DYNASTAT

Dynastat (parecoxib sódico inyectable) es un potente inhibidor de la COX-2. El único disponible para administración por vía intravenosa o intramuscular. Los efectos antiinflamatorios y analgésicos de los AINE se relacionan con la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios gastrointestinales y sobre la agregación plaquetaria se relacionan con la inhibición de la COX-1. Diseñado para dolor postoperatorio.

FARMACOQUINÉTICA

El parecoxib sódico es un profármaco que en el hígado se convierte en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa. Tras su administración i.v. o i.m. es convertido por la esterasa hepática en valdecoxib (11). La unión a proteínas plasmáticas es del 98% con una dosis máxima diaria de 80 mg. Metabolización hepática (70%) citocromo P450 a metabolitos inactivos y sólo 5% de eliminación en orina de forma inalterada. La semivida de administración es de 8 horas. La conversión de parecoxib en valdecoxib es máxima (T_{máx}) en 30 minutos y 1,5 horas tras la administración i.v. o i.m. respectivamente. El inicio del efecto analgésico se establece entre los 7 y 13 minutos con una dosis única de 40 mg (12). Tras una dosis única la duración analgésica oscila entre 6 y 12 horas. A concentraciones terapéuticas valdecoxib es 28.000 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1 (13).

EFICACIA

En un estudio doble ciego, de distribución aleatoria y controlado con placebo se valoró la eficacia analgésica de Dynastat (20 a 40 mg por vía i.v.) de frente a ketorolaco (30 mg por vía i.v.) y morfina (4 mg por vía i.v.) en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía para implantar prótesis de rodilla (14). El efecto analgésico tuvo lugar a los 11 minutos de la administración del parecoxib, a los 12 minutos para ketorolaco y a los 15 minutos para morfina. El grado de alivio del dolor fue superior y el tiempo medio hasta la necesidad de medicación de rescate fue de 5,17 horas con parecoxib y 2,12 horas para morfina.

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

No actúa sobre la agregación plaquetaria ni prolonga el tiempo de sangrado. No produce ulceraciones en tubo digestivo. En estudios postcomercialización se han descrito infrecuentes reacciones cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. El capítulo de la toxicidad renal de los AINE merece especial atención. El espectro de efectos adversos relacionados con los AINE y los inhibidores de la COX-2 difieren sustancialmente en su actuación sobre el tracto gastrointestinal y sobre el funcionamiento plaquetario, pero es menos conocido que los efectos sobre la función renal (retención de sodio, edemas, hipertensión y fracaso renal) son similares (15). Los más importantes prostanoideos en el riñón son las prostaglandina PGE2 (disminuye la reabsorción de sodio) y la prostaciclina PGI2 (mejora perfusión renal por su efectos vasodilatadores). Tanto la administración de inhibidores de la COX-1 o de la COX-2 impiden la síntesis ambas prostaglandinas. La COX-2 se expresa abundantemente en el riñón (córtes, mácula densa e intersticio medular). Los efectos renales de los inhibidores de COX-2 son similares a los de los tradicionales AINE: disminución del filtrado glomerular, retención de sodio, hipertensión, insuficiencia cardíaca (16). Se trata de una reacción adversa de tipo A (derivada de su acción farmacológica) común a todo el grupo de terapéutico de AINE. Estos efectos adversos son más intensos con rofecoxib que con celecoxib (17) y desaparecen con la suspensión del fármaco. Aunque la eliminación por vía renal es sólo del 5% es necesario tener precaución en los pacientes mayores de 65 años, cirróticos, enfermos con afectación renal o hipertensos.

¿QUÉ CAMINO SE HA RECORRIDO EN ESTOS AÑOS?

Es importante reseñar que en los últimos años los oncólogos médicos, la industria farmacéutica, las sociedades científicas y los colegios de médicos han promovido y realizado múltiples foros de formación y debate sobre el tratamiento del dolor. Vaya desde aquí nuestro reconocimiento y estímulo para continuar en la misma línea. Esta trascendental labor de formación y capacitación de los profesionales sanitarios en el tratamiento del dolor forma parte del denominado "tratamiento no farmacológico" del síntoma. Como consecuencia de este esfuerzo se ha producido una importante y diversa bibliografía en forma de libros o trabajos

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO?

- A dar la relevancia que tiene el tratar el dolor en nuestra práctica diaria.
- A escuchar al enfermo y no cuestionar sus aseveraciones al respecto.
- A medir el dolor como primera premisa. Esta cuestión sólo la puede resolver el paciente mediante la aplicación de la escala visual analógica (EVA) para la evaluación continuada durante todo el tratamiento.

—Hemos mejorado los conocimientos de farmacodinámica y de farmacocinética de los opioides eliminando mitos y perdiendo reticencias.

—A reconocer que lo que es bueno para una persona puede ser perjudicial para otra y cada enfermo/a es tienen unicidad y es irrepetible.

—A titular la dosis de cada paciente en sus diferentes modalidades por vía oral, o por vía intravenosa.

—A identificar las dosis de equivalencia analgésica entre los diferentes opioides y sus vías de administración.

—A reconocer que el cambio de vía de administración del opioide puede disminuir su toxicidad y mejorar la eficacia analgésica.

—Que la escalera analgésica de la OMS (1986) ha quedado obsoleta y en la actualidad puede tener más escalones y se puede recorrer en "ascensor" sin pasar por los anteriores.

—Que la utilidad del antiguo 2º escalón es poca pero que hay nuevos preparados (fentanilo y buprenorfina transdérmicos) que ocupan este lugar.

—A utilizar de forma precoz las técnicas invasivas y a colaborar de forma conjunta con las unidades del dolor.

—A tratar y prevenir los efectos alérgicos de las terapéuticas específicas oncológicas (quimioterapia y radioterapia).

—A identificar los efectos adversos de la terapia con opioides (trastorno cognitivo, sedación, sudoración, ortostatismo, etc.) y a prevenir el estreñimiento.

—A trabajar en equipo transdisciplinar junto con otras unidades como son: unidades del dolor, cuidados paliativos de atención domiciliaria, médico de familia, servicio de farmacia hospitalario.

—Hemos ganado confianza, seguridad y efectividad en nuestra capacidad para tratar bien el dolor de los pacientes oncológicos.

—Que el mejor analgésico en oncología es aquella terapia específica contra la neoplasia que revierte su crecimiento, y en ocasiones sin respuesta clínica objetiva obtiene un alivio sintomático eficaz. Porque si no produce toxicidad y es eficaz, actúa simultáneamente en dos o más síntomas: anorexia, astenia dolor, insomnio y sensación de control de la enfermedad.

¿QUÉ NOS QUEDA POR APRENDER?

—A encontrar el lugar adecuado y la indicación correcta de los nuevos analgésicos que se van incorporando al vademécum.

—A conocer y manejar todos y cada uno de los analgésicos disponibles, puesto que en cada enfermo el más adecuado no siempre es el mismo.

—A mejorar la colaboración eficaz y las interrelaciones con otros equipos: Cuidados Paliativos, Unidad del Dolor, Asistencia Primaria.

—A emplear precozmente las técnicas invasivas de administración de fármacos, (opioides, anestésicos, bloqueantes canales del calcio como el Ziconotide, baclofeno, etc.) o si están indicadas y no esperar a que la intensidad del dolor sea máxima.

- A trabajar dentro de equipos interdisciplinarios.
- A reconocer que la verdad absoluta es inalcanzable en el ámbito humano y mucho menos en el de la ciencia.
- Todo lo que todavía desconocemos.

¿QUÉ QUEDA POR HACER?

La asignatura pendiente de la administración sanitaria es facilitar la prescripción de opioides a las personas que los necesitan. A pesar que el 25 de abril de 1994 se modificó y facilitó en parte la prescripción de opioides, hoy en día todavía hay que conseguir un talonario específico y rellenar tres impresos por cada receta. El grado de madurez de los médicos y la importante necesidad de los pacientes para utilizar los analgésicos potentes debe hacer a los responsables de la gestión eliminar las trabas existentes para la prescripción de opioides mayores

CONCLUSIONES

La disponibilidad de opioides se ha incrementado notablemente. La posibilidad de intercambiar fármacos opioides a dosis equianalgésicas amplía las opciones de tener efectos secundarios más tolerables. Las múltiples vías de administración y su posible intercambio a lo largo de la evolución facilitan aún más el alivio adecuado del dolor. Las combinaciones de fármacos analgésicos como AINE y opioides son sinérgicas y alcanzan un alivio adecuado en el dolor nociceptivo y neuropático. Tenemos que recordar que el sufrimiento y el dolor no son patrimonio exclusivo del enfermo, sino que afecta a todos los seres humanos: sanos, enfermos y en todas las etapas de la enfermedad oncológica. El entender, aliviar, acompañar y consolar a la persona que sufre es eficaz, efectivo, eficiente, equitativo, justo y satisfactorio para el individuo, el profesional y la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz Ortiz J. El humor como valor terapéutico. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 74-7.
2. Sanz Ortiz J. Prólogo de El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. En: Sanz Ortiz J, ed. El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Madrid: You & Us S.A., Jassen -Cilag S. A., 2000.
3. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. *Advances in pain research and therapy*. Vol 9. New York: Raven Press, 1985. p. 589-616.
4. Foley KM. Supportive care and quality of life. Cancer. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. p. 2977-3011.
5. Chung JW, Wong TK, Yang JC. The lens model: assessment of cancer pain in China. *Cancer Nursing* 2000; 23(6): 454-61.
6. Amedzai S. New approaches to pain control in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (Supl. 6): S8-S14.
7. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA* 1995; 274: 1874-80.
8. VonRoem JH, Cleeland CS, Gonin R, et al. Physicians attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 121-6.
9. Sanz-Ortiz J. Evaluación clínica del dolor en pacientes con cáncer. En: Díaz-Rubio, ed. *Tratamiento del dolor en oncología*. Madrid: You&Us. S.A., 2003.
10. Sanz Ortiz J. Rev analgesia por vía transdérmica. *Cáncer (Madrid)* 2003; 17 (Supl.): 129-32.
11. Karim A, Laurent A, Slater ME, et al. A pharmacokinetic study of intramuscular (IM) parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1111-9.
12. Parecoxib. Summary of Product Characteristics. Pharmacia.
13. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
14. Rasmussen GL, Stecker K, Hogue CW, et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery (abstract nº 776). *Pain Symptom Manage* 2001; 2 (Supl. 1): 39.
15. Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *American Journal of Cardiology* 2002; 89(6A): 10D-17D.
16. Boletín Informativo. Centro de Farmacovigilancia de Cantabria. Rofecoxib, celecoxib e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo. Número 20. Octubre 2003.
17. Zhao SZ, Reynolds MW, Lefkwith J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between Rofecoxib and Celecoxib, based on World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre Safety Database. *Clinical Therapeutics* 2001; 23(9): 1478-91.