

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Oncoología

Serie

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 18, Número 2, Septiembre 2007

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

### Expertos Invitados

- 1 - **Carcinoma Vesical de Células Pequeñas: Actualización**  
Nicolás Alberto Cruz Guerra, SIIC..... 2

### Papelnet SIIC

- a - **Nueva Categorización de los Carcinógenos Genotóxicos**  
Jan Georg Hengstler, SIIC..... 6
- b - **Nuevo Tratamiento Inmunológico en Oncología**  
Tsukasa Seya, SIIC..... 6
- c - **Tratamiento Oncológico No Radical Dirigido al Estroma**  
Annika Bundscherer, SIIC..... 6

### Artículos distinguidos

- 2 - **Estrategias de Manejo del Cáncer de Ovario Parcialmente Sensible al Platino**  
Ledermann J, Raja F  
American Journal of Cancer 5(5):341-354, 2006..... 7
- 3 - **Estudio de Fase II de Quimioterapia de Rescate con Paclitaxel más Gemcitabina en la Progresión de Tumores de Células Germinales Tratados con Quimioterapia en Altas Dosis Seguida de Trasplante**  
Einhorn L, Brames M, Juliar B, Williams S  
Journal of Clinical Oncology 25(5):513-516, Feb 2007..... 11
- 4 - **Novedosos Abordajes Terapéuticos en el Tratamiento del Carcinoma Pancreático Avanzado**  
Zalatnai A  
Cancer Treatment Reviews 33(3):289-298, 2007..... 11
- 5 - **Carcinoma de Células Renales: Estado Actual y Terapias Emergentes**  
Nelson E, Evans C, Lara Jr. P  
Cancer Treatment Reviews 33(3):299-313, May 2007..... 13
- 6 - **Metanálisis de la Quimioterapia para el Cáncer Pancreático Localmente Avanzado y Metastásico**  
Sultana A, Smith C, Ghaneh P y colaboradores  
Journal of Clinical Oncology 25(18):2607-2615, Jun 2007..... 15
- 7 - **Estudio de Fase II de Gemcitabina y Cisplatino para los Pacientes con Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas Avanzado, sin Tratamiento Previo: Southwest Oncology Group Study 9718**  
Hesketh P, Chansky K, Gandara D y colaboradores  
Journal of Thoracic Oncology 2(5):440-444, May 2007..... 16

### Novedades distinguidas

- 8 - **La Quimioterapia Combinada de Paclitaxel y Gemcitabina es Activa en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**  
Wozniak A, Belzer K, Kraut M y colaboradores  
Clinical Lung Cancer 8(5):313-318, Mar 2007..... 19

- 9 - **Nuevas Drogas y Modalidades Terapéuticas para los Pacientes con Carcinoma de Células Transicionales Avanzado**  
Perabo F, Müller S  
Annals of Oncology 18(5):835-843, May 2007..... 20
- 10 - **La Supervivencia Asociada con la Combinación de Gemcitabina e Irinotecán es Baja**  
Akerley W, McCoy J, Gandara D y colaboradores  
Journal of Thoracic Oncology 2(6):526-530, Jun 2007..... 21
- 11 - **Evaluación del Tratamiento Combinado con Gemcitabina para el Cáncer de Páncreas**  
Haddock M, Swaminathan R, Alberts S y colaboradores  
Journal of Clinical Oncology 25(18):2567-2572, Jun 2007..... 22
- 12 - **Terapia de Rescate con Vinorelbina Oral y Gemcitabina para el Cáncer de Mama Avanzado Tratado Previamente con Antraciclinas y Taxanos**  
Ardavanis A, Kountourakis P, Rigatos G y colaboradores  
Anticancer Research 27(4C):2989-2992, Jul 2007..... 23
- 13 - **Terapia Adyuvante con un Esquema no Basado en Platino en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Estadios II y IIIA**  
Syrigos K, Konstantinou M, Roussos C y colaboradores  
Anticancer Research 27(4C):2887-2892, Jul 2007..... 24
- Contacto Directo..... 26
- Autoevaluaciones de Lectura..... 27
- Respuestas Correctas..... 28

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Oncología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	1, 4
Atención Primaria	4, 5
Bioética	6, 10, 11
Bioquímica	2, 4
Cirugía	4, 5, 11, 13
Dermatología	2
Diagnóstico por Imágenes	1, 5
Epidemiología	2, 6
Farmacología	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
Gastroenterología	4, 6, 11
Hematología	2
Medicina Familiar	4, 5, 12, 13
Medicina Farmacéutica	10
Medicina Interna	4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13
Neumonología	7, 10, 13
Neurología	2
Obstetricia y Ginecología	2, 12
Urología	1, 9





Si usted desea continuar obteniendo los mismos resultados de eficacia y seguridad con GEMTRO®, siguiendo las indicaciones del Decreto 987/2003 usted puede hacerlo de la siguiente manera:

## PRESCRIPCIÓN

1. Complete la receta escribiendo:  
Gemcitabina 1gr x 2 (dos)
2. Firma, número de matrícula y fecha
3. GEMTRO® justificación de la prescripción por marca:  
\*(Ver leyendas justificativas de la prescripción por marca)
4. Firma, número de matrícula y fecha

\* Las leyendas justificativas de la prescripción por marca dependen del criterio del profesional y deberán ser consignadas de su puño y letra. Aquellas que con mayor frecuencia usan los facultativos son:

- Eficacia y tolerancia
- Resultados favorables en casos similares
- Experiencia personal positiva
- Tratamiento previo exitoso
- Por historia clínica y antecedentes
- Conocimiento de efectos paradójales
- Responsabilidad profesional (Ley 17.132, artículo 17)



Información completa para prescribir incluida en monografía/prospecto del medicamento distribuidos por nuestros Coordinadores de Oncología.

Por consultas sobre producto, información médica, reporte de eventos adversos espontáneos, quejas y/o cualquier otra consulta al departamento médico, comunicarse al 0800-444-IMED [4633]

  
**GEMTRO®**  
(gemcitabina)  
**EFICACIA SUPERIOR**



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarúa, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chaón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer

Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.

Tel.: +54 11 4342 4901  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

**SIIC Brasil:** Oficina Central,

Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch  
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,

Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,

Directora: Dra. Maritza Pupo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albermarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintó  
Pi i Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,

Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

**SIIC México:** Director: Daniel Moser

Insurgentes Sur 7441, edificio 7, departamento 3.  
Residencial Insurgentes Sur, Colonia Tlalcolotla, Delegación  
Tlalpan, C.P 14430

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus  
firmantes o de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y  
Temas Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica. Prohíbe la  
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).

Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo breve escrito por el  
autor para la edición en  
papel. El artículo amplio se  
publica en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Oncología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

Director Ejecutivo

**Daniel Lewi**

### Comité de Expertos

(en actualización)

Ana María Álvarez Francisco Arcia Romero, Arturo Arrighi, Arturo Beltrán Ortega, Edgardo Bernardello, Dante Calandra, Jesús Cárdenas Sánchez, Federico S. Coppola, Hernán Cortés Funes, H. Pablo Curutchet, Gustavo de Simone, René Del Castillo, Jaime de la Garza, Alba de la Torre, Carlos Garbino, Javier García Conde, Jorge Gori, Eduardo Luis Huertas, Silvia Jovtis, Bernardo A. Leone, Rogerio C. Lilienbaum, Leonardo McLean, Raul Marchiavelli, Elizabeth Mickiewicz, José Mordoh, Adolfo Horacio Mosto, Jorge Novelli, Luis Orlandi Jorquera, Santiago Pavlovsky, Roberto N. Pradier, Miguel Prats Esteve, Luisa Rafailovici, Gonzalo Rubio, Berta Roth, Joao Sampaio Goesps, Julio C. Sánchez Avalos, Carlos Sánchez Basurto, Prof. Gilberto Schwartzman, Juan M. San Román Terán, Jorge S. Souen, Lino Torre Eleizegui, Daniel Torchinsky, Carlos Vallejos Sologubem, Umberto Veronesi.

### Fuentes Científicas

Acta Ginecológica	Clinical Experimental Immunology	Journal of the Formosan Medical Association
Acta Oncológica	Clinical Oncology	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Actas Urológicas Españolas	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Clinical Radiology	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
American Journal of Cancer	Clinical Therapeutics	Lancet
American Journal of Clinical Pathology	Drugs	Leukemia
American Journal of Medicine	Endocrinology	Leukemia & Lymphoma
American Journal of Surgical Pathology	European Journal of Cancer	Leukemia Research
American Society of Hematology	European Journal of Surgical Oncology	Leukemia and Lymphoma
Andrologia	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Annals of Internal Medicine	European Urology Supplements	Medicina (Buenos Aires)
Annals of Oncology	Experimental Oncology	Medicina Clínica
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Factores de Riesgo - SIIC	Medicine et Hygiène
ANZJOG	Gynecologic Oncology	Neurology in Practice
Archives of Internal Medicine	Haematologica	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Hepatology	Nutrition and Cancer
Archivos Españoles de Urología	HPB	Oncologist
BBA Reviews on Cancer	Human Pathology	Oncology
BMC Cancer	Human Reproduction	Oncology Research
Blood	Indian Journal of Cancer	Oncology Today
Bone Marrow Transplantation	Indian Journal of Medical Research	Pharmacological Reviews
Breast	International Brazilian Journal of Urology	Pharmacotherapy
Breast Cancer Research	International Cancer Nursing News	Postgraduate Medical Journal
Breast Cancer Research and Treatment	International Journal of Cancer	QJM: An International Journal of Medicine
British Journal of Cancer	International Journal of Clinical Practice	Radiation Research
British Journal of Haematology	International Journal of Hyperthermia	Radiography
British Medical Journal (BMJ)	International Journal of Oncology	Radiology
Bulletin du Cancer	International Journal of Pharmaceutical Medicine	Radiotherapy and Oncology
CA: A Cancer Journal for Clinicians	International Journal of Radiation Biology	Revista Argentina de Cancerología
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Revista Argentina de Urología
Cancer	Irish Medical Journal	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	Japanese Journal of Clinical Oncology	Revista de Oncología
Cancer Causes and Control	Journal de Pédiatria	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Cancer Cell	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Salud(i)Ciencia - SIIC
Cancer Gene Therapy	Journal of Clinical Oncology	Scandinavian Journal of Surgery
Cancer Immunology and Immunotherapy	Journal of Internal Medicine	Scottish Medical Journal
Cancer Investigation	Journal of Investigative Dermatology	Seminars in Hematology
Cancer Journal from Scientific American	Journal of Oncology	Seminars in Oncology
Cancerología	Journal of Pediatric Oncology Nursing	South American Journal of Cancer
Chemotherapy Foundation	Journal of the American Medical Association (JAMA)	Southern Medical Journal
Chest		São Paulo Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)		Technology in Cancer Research & Treatment
Clinical and Translational Oncology		Tohoku Journal of Experimental Medicine
Clinical Cancer Research		Tumor Research

# Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

## 1 - Carcinoma Vesical de Células Pequeñas: Actualización



Nicolás Alberto Cruz Guerra, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Facultativo Especialista de Área, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

**Otro trabajo de su autoría:** Cruz Guerra NA, Salvador Fernández L, Solera Arroyo JC, y col. Linfangioma quístico retroperitoneal gigante en adulto. Archivos Españoles de Urología 58(7):685-688, 2005.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000.htm)

### Abstract

*Small cell carcinoma comprises 0.5%-0.7% of the total amount of malignant tumors from the urinary bladder. There are three main theories regarding its histogenesis: derivation from some particular neuroendocrine cells; metaplasia which starts from other high-grade malignant neoplasms; or stem cells origin. Clinical manifestations, imaging, and cystoscopy have no specificity. Three histopathological types have been described, sometimes coexisting with another different local neoplasm (usually transitional carcinoma). The anatomicopathological diagnosis relies on immunohistochemical techniques which detect the expression of several markers. Up to 94% and 56%-67% of the cases present at diagnosis, muscular invasion and metastases, respectively. Mean five-year survival is 8%. Prognosis has been generally linked to the present clinical stage, although there is probability of pre-diagnosis micrometastases, even with apparent confined disease. Surgery without complementary therapy has provided unsatisfactory outcomes. The most generalized option is a combination of surgery plus cisplatin-based chemotherapy. Association of radiotherapy with antineoplastic agents (without radical surgery), as an attempt for bladder preservation, also seems to offer reliability.*

El carcinoma de células pequeñas (CCP) es una neoplasia que puede aparecer en el tracto urinario, aunque ésta no es su localización más frecuente. La mayor parte asienta en la vejiga,<sup>1</sup> si bien supone un 0.5% a un 0.7% del total de tumores malignos de este órgano.<sup>2,3</sup> La primera descripción en la literatura corresponde a 1975. La casuística publicada refleja una incidencia predominante en el sexo masculino (5.1:1) y una media de edad de 68 años.<sup>4</sup>

### Histogénesis

El origen de estas neoplasias es controvertido, en este contexto se han formulado tres teorías principales<sup>5</sup> acerca de su histogénesis:

a) Derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas, situadas cerca de la lámina basal de los endotelios, constituyentes del denominado sistema APUD<sup>6</sup> (acrónimo anglosajón de *amine precursor uptake and decarboxylation*). Las

### Resumen

El carcinoma de células pequeñas supone 0.5% a 0.7% del total de los tumores malignos de la vejiga urinaria. Existen tres teorías principales acerca de su histogénesis: derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas; metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado, u origen a partir de una célula madre pluripotencial. Las manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y cistoscopia resultan inespecíficas. Se han descrito tres tipos histopatológicos, que coexisten a veces con otra neoplasia local diferente (generalmente carcinoma transicional). El diagnóstico anatomopatológico se apoya en técnicas inmunohistoquímicas de detección de la expresión de determinados marcadores. Hasta en un 94% y 56% a 67% de los casos presenta invasión muscular y metástasis, respectivamente, en el momento del diagnóstico. La supervivencia media a cinco años es del 8%. El pronóstico se vincula clásicamente con el estadio clínico presente, aunque existe probabilidad de micrometástasis previas al diagnóstico, incluso en enfermedad aparentemente confinada. La cirugía sin tratamiento complementario ha proporcionado resultados insatisfactorios. La opción más generalizada es la combinación de cirugía y quimioterapia basada sobre todo en el cisplatino. La combinación (sin cirugía radical) de radioterapia y administración de agentes antineoplásicos en un intento de preservación vesical parece ofrecer asimismo resultados satisfactorios.

células APUD, caracterizadas por poseer densos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos, también fueron identificadas en el carcinoma de células pequeñas vesical.<sup>7</sup> Esta teoría, no obstante, queda cuestionada ante la evidencia de casos en los que coexiste este tipo de neoplasia junto a un carcinoma transicional (CT).<sup>5</sup>

b) Metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado. Esta teoría explicaría aquellos casos de coexistencia de otros tipos histopatológicos neoplásicos asociados al CCP.<sup>8</sup>

c) Origen a partir de una célula madre pluripotencial.<sup>2</sup> Esta teoría permitiría explicar la coincidencia de neoplasias de diferente estirpe histológica, así como el carácter heterogéneo puesto de manifiesto al analizar los patrones de tinción inmunohistoquímica del CCP.

A pesar de la baja frecuencia descrita (14%) de carcinoma *in situ*,<sup>1</sup> se ha sugerido para el CCP la posibilidad de un origen urotelial, si se toma como base el alto porcentaje de expresión de citoqueratina: positividad de CAM 5.2 en un 64% de los casos.<sup>6</sup>

### Genética

Estudios de hibridación comparativa reflejan la existencia de un gran número de cambios citogenéticos en el CCP vesical.<sup>9</sup> Las

Participaron en la investigación: Tomás Zamora Martínez, Alberto del Valle Manteca, Teresa de Portugal Fernández del Rivero, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España.

modificaciones descritas con mayor frecuencia incluyen deleciones a nivel cromosómico 10q, 4q, 5q y 13q; así como adiciones en las localizaciones 8q, 5p, 6p y 20q. Deleciones en los cromosomas 4, 5q, 6q, 11p y 13q, así como adiciones en 17q fueron verificadas tanto en el CCP como en el CT vesical y, además, en los casos de coexistencia de ambos tipos de neoplasia, todas las alteraciones cromosómicas presentes en el CT se encontraron asimismo en el CCP, lo cual supondría un apoyo para la teoría ya citada de la histogénesis a partir de una célula pluripotencial. Estudios<sup>10</sup> en tumores mixtos acerca de la pérdida de heterocigotía —e inactivación del cromosoma X en pacientes mujeres— ofrecen asimismo resultados en dicha línea.

La existencia de áreas de amplificación genómica, sugestivas de actividad oncogénica, fue descrita en las localizaciones 1p22-32, 3q26.3, 8q24 (incluye el oncogén CMYC) y 12q14-21 (incluye el oncogén MDM2).<sup>9</sup> Otros estudios citogenéticos demostraron asimismo alteraciones complejas en los cromosomas 9, 11 y 18, así como la sobreexpresión (en un 77% de los casos)<sup>11</sup> del gen p53.

### Diagnóstico clínico y exploraciones complementarias

Las manifestaciones clínicas del CCP son de carácter inespecífico, ejemplo de lo cual es la hematuria monosintomática, el signo de inicio más frecuentemente referido en la literatura (90% de los casos).<sup>12</sup> Síntomas de presentación asimismo frecuentes son disuria, polaquiuria y molestias hipogástricas o pelvianas o de ambos tipos.<sup>13</sup>

Los estudios por imágenes —urografía intravenosa y ecografía, entre otras— no permiten el diagnóstico diferencial con otras neoformaciones, como por ejemplo el CT. Las imágenes cistoscópicas tampoco aportan características específicas, aunque ponen de manifiesto la existencia de grandes lesiones —el diámetro medio en algunas series<sup>2</sup> fue de 5.5 cm—, de carácter más o menos sólido, nodular, generalmente aisladas, con posible componente ulcerativo-necrótico y áreas hemorrágicas superficiales, así como capacidad infiltrativa parietal. Las localizaciones topográficas vesicales más frecuentes del CCP<sup>2,5</sup> son las paredes laterales (54%) y posterior (20% de los pacientes), trigono (10%), cúpula (8%) y pared anterior (8%). El hallazgo de este tipo de neoplasia en el interior de un divertículo fue descrito hasta en 4.7% de los casos.<sup>14</sup>

### Diagnóstico anatomopatológico

El estudio histopatológico de los fragmentos de resección transuretral, así como de la pieza de cirugía radical —en su caso— constituye la base necesaria sobre la que se sustenta la filiación del CCP vesical (figura 1). Existen tres tipos de CCP, de acuerdo con las características apreciadas al microscopio óptico:<sup>5,8,15</sup>

a) El tipo *oat cell* o de células en «copo de avena», constituido por pequeñas células redondeadas, de núcleo picnótico circular u oval, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma:<sup>16</sup> hallazgos confirmados también mediante microscopio electrónico.<sup>17,18</sup>

b) El tipo de células «intermedias», en el que las células son de mayor tamaño, fusiformes o poligonales, y con un mayor componente citoplasmático.

c) En hasta el 38% al 50% de los casos<sup>4,19</sup> se aprecia el patrón «celular combinado», en el que otra neoplasia diferente se asocia al CCP, mezclándose ambas entre sí<sup>12</sup> de forma difusa o focal; el CT es la más frecuente; con mucha menor incidencia de adenocarcinomas y carcinomas escamosos y, excepcionalmente, tumor carcinoide y sarcoma.<sup>5</sup> La variedad histológica predominante del CCP en estos pacientes es el de células «intermedias».

La descripción arquitectural más frecuente del CCP vesical<sup>6,20</sup> la constituyen láminas difusas o «moldeados» celulares con formaciones aisladas trabeculares o en cinta; es frecuente la descripción de mitosis e invasión vascular, así como —en la mitad de los casos— necrosis individualizada, que origina un aspecto de «cielo estrellado». La fragilidad celular es causa de imágenes con artefactos (*squash*), en las que se aprecian pequeñas formaciones en banda, de color azul. Asimismo está descrito el denominado «fenómeno de Azzopardi», consistente en la aparición de depósitos tisulares perivasculares de material basófilo (ADN).

Los CT se diferencian de los CCP por una disposición en agrupaciones o nidos celulares, con mayor pleomorfismo y

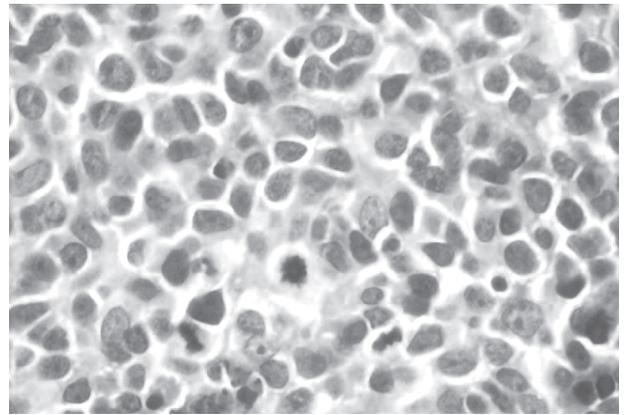


Figura 1. Preparación histopatológica correspondiente a carcinoma vesical de células pequeñas (hematoxilina-eosina, x 100).

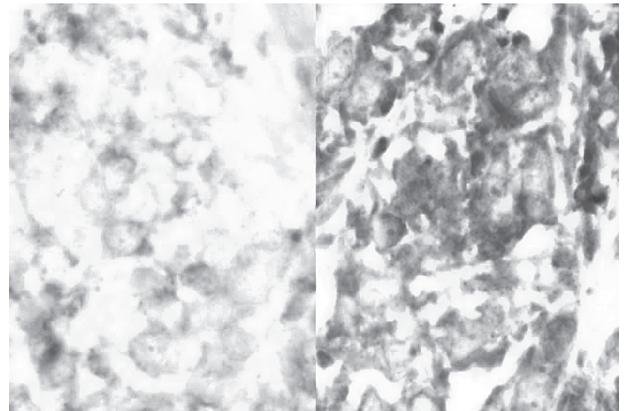


Figura 2. Positividad de marcadores neurohistoquímicos: enolasa neuronal específica (x 200) (derecha) y sinaptofisina (x 200) (izquierda).

presencia de nucléolos prominentes.<sup>21</sup> Otras neoplasias que entran a formar parte del diagnóstico diferencial, como el linfoma, las constituyen células hiper cromáticas redondeadas, como en el CCP, si bien las mitosis resultan infrecuentes y el componente necrótico está ausente.<sup>16</sup>

La microscopia electrónica también ha sido utilizada en casos de dificultad para la diferenciación del CCP con respecto a otras variedades.<sup>2,17,18</sup> El hallazgo más relevante consiste en la presencia de gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos —centrales o periféricos— de núcleo denso y de 30 a 300 nm de diámetro. El CCP se diferencia asimismo por la ausencia de tonofilamentos —al contrario que el carcinoma escamoso—, gránulos intracitoplasmáticos de mucina y microvellosidades —al contrario que el adenocarcinoma.<sup>5</sup>

### Inmunohistoquímica

Existe una amplia variedad de marcadores expresados por el CCP que pueden clasificarse en epiteliales y neuroendocrinos. De los primeros, los más frecuentes<sup>4</sup> son el antígeno carcinoembrionario (CEA) —en el 57% de los pacientes— y el antígeno epitelial de membrana (EMA) (56%), si bien ninguno de ellos tiene carácter específico.<sup>1</sup> La citoqueratina (CAM 5.2) se verifica en 25% de los casos,<sup>22</sup> y su característico patrón de tinción (punteado perinuclear) permite una gran discriminación con respecto al CT, puesto que en este último el patrón es membranoso.<sup>23</sup>

La mayor parte de los CCP expresan al menos dos marcadores neuroendocrinos diferentes<sup>1,5</sup> (figura 2). El más frecuente es la enolasa neuronal específica (NSE), positiva en aproximadamente 90% de los casos,<sup>2,5-8,12,15,20</sup> si bien se encuentra asimismo presente en el 76% de los CT de alto grado.<sup>5</sup> La sinaptofisina y cromogranina A resultan positivas en 30% a 50% de los pacientes,<sup>1</sup> lo que demuestra un alto grado de especificidad para ambas con respecto al CCP.

Los estudios comparativos<sup>22,24</sup> acerca de la expresión de la glicoproteína transmembrana CD44v6 en el CCP y en el CT vesical dieron como resultado una diferencia en la incidencia de aparición del 7% frente al 60% a favor del segundo, por lo que constituye una nueva herramienta de potencial utilidad para la diferenciación de ambos tipos de neoplasia.

En el diagnóstico diferencial del CCP primario vesical deben considerarse otros procesos neoplásicos. Entre ellos se encuentran el infrecuente CCP secundario,<sup>25</sup> los carcinomas plasmocitoides, los linfopitelioides, y los linfomas –ya citados–. En este sentido, el uso de tinciones específicas para el antígeno común leucocitario (LCA) resulta de utilidad, dado que es característico de los procesos linfoproliferativos, sin que haya sido descrito hasta el momento en el CCP.<sup>12</sup>

### Historia natural

Hasta en 94% de los casos el CCP vesical presenta invasión muscular en el momento del diagnóstico.<sup>6</sup> La enfermedad metastásica fue descrita en un 56% a 67% de los pacientes con dicha neoplasia, sus localizaciones más frecuentes son:<sup>1,3,5,16,24</sup> ganglios linfáticos (56%), hueso (44%), hígado (33%) y pulmón (20%).

Un signo de enfermedad metastásica es la neuropatía periférica sensorial, que es considerada una manifestación paraneoplásica como consecuencia de la producción de autoanticuerpos antineuronales; en este sentido, la presencia de IgG anti-HU demostró ser específica del marcador.<sup>26</sup> Otros hallazgos<sup>5,27,28</sup> implicados en el síndrome paraneoplásico asociado al CCP vesical son alteraciones electrolíticas como hipercalcemia o hipofosfatemia, y la secreción ectópica de ACTH.

### Factores pronósticos

El CCP vesical es una neoplasia clínicamente agresiva, dada su predisposición a la infiltración parietal y a afectar la vasculatura. Algunos autores señalan cifras de supervivencia media del 8% a los cinco años.<sup>1,5</sup>

El pronóstico de este tipo de tumores se vincula clásicamente al estadio clínico presente;<sup>1,14</sup> así, la revisión de la casuística de la Clínica Mayo<sup>29</sup> señala supervivencias a 5 años, para pacientes con neoplasia en estadios II, III y IV, de 63.6%, 15.4% y 10.5%, respectivamente. Sin embargo, en algunas publicaciones<sup>3,30</sup> se sugirió que este factor no sería independiente, en tanto existe la probabilidad de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes con enfermedad aparentemente confinada. En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha,<sup>31</sup> las diferencias en cifras de supervivencia entre enfermedad limitada y diseminada –definida la primera como cualquier estadio local con afección locorregional de un solo ganglio linfático como máximo, menor de 2 cm de diámetro–, no resultaron significativas, si bien el poder estadístico del análisis es limitado dado su pequeño tamaño muestral.

Otros factores predictivos de mal pronóstico serían la enfermedad metastásica confirmada ya en el momento del diagnóstico inicial, y la edad del paciente superior a 65 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de supervivencia al comparar las distintas variedades histológicas del CCP.<sup>8</sup> Se desconoce actualmente el valor predictivo de los cambios citogenéticos mencionados con anterioridad en este artículo. En este sentido, la detección del p53 no pudo ser establecida como un factor de peor pronóstico.<sup>1</sup>

### Tratamiento

#### *Cirugía (con quimioterapia o radioterapia complementaria o sin ellas)*

Las opciones de tratamiento quirúrgico permiten diferentes planteamientos intervencionistas según los autores; así, existen enfoques terapéuticos basados en la cistectomía, radical<sup>12,19</sup> o parcial,<sup>32</sup> o en la resección transuretral radical.<sup>1</sup> El enfoque quirúrgico aislado ha proporcionado, sin embargo, resultados insatisfactorios. Así quedó reflejado en series como la de Trias,<sup>1</sup> en la que la supervivencia de los pacientes sometidos únicamente a cistoprostatectomía radical (estadios II-III) osciló entre 1 y 10

meses. Otros autores<sup>5,33</sup> coinciden también en señalar una alta tasa de recurrencias si no se adoptan estrategias terapéuticas complementarias a la cirugía. Alguna publicación,<sup>34</sup> no obstante, aporta supervivencias discretamente más prolongadas, con un rango de 11 a 25 meses. Aun así, algunos autores,<sup>29</sup> sobre la base de estudios retrospectivos, creen que en el estadio II puede prescindirse de la quimioterapia adyuvante.

La tendencia más generalizada está definida por la adopción de estrategias combinadas con la cirugía basadas en la quimioterapia complementaria, en la que el cisplatino se perfila como el agente antineoplásico que permite un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes, hecho confirmado por algunas publicaciones<sup>30</sup> mediante análisis multivariado. En un estudio prospectivo,<sup>31</sup> los análisis de regresión atribuyeron al uso de quimioterapia un valor como factor pronóstico independiente positivo con vistas a la supervivencia.

Abbas<sup>5</sup> observó en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante una supervivencia del 73% tras un seguimiento medio de 21.1 meses. En una serie<sup>4</sup> de 18 pacientes sometidos a la misma orientación terapéutica se registró asimismo una supervivencia del 73%, con una media temporal de 27 meses. En una serie con menor casuística<sup>12</sup> se trató a los sujetos con CCP puro con una combinación adyuvante de adriamicina, etopósido y cisplatino, mientras que a los que presentaron coexistencia de CCP y CT se los sometió a tratamiento con una combinación de metotrexato + vincristina + adriamicina + ciclofosfamida (MVAC) –asimismo adyuvante–; con lo que se obtuvo en conjunto una supervivencia del 100% tras 34 meses de seguimiento medio. Oesterling<sup>19</sup> también aporta una supervivencia del 100% en pacientes con tumores mixtos tratados con MVAC adyuvante tras un seguimiento medio de 21 meses. Nuestra experiencia<sup>35</sup> con quimioterapia adyuvante, basada en la combinación de carboplatino más etopósido resultó satisfactoria, con una supervivencia libre de enfermedad de hasta 48 meses.

Algunos artículos reflejan resultados satisfactorios basados en la administración de quimioterapia neoadyuvante. Así, Cheng<sup>36</sup> presenta el ejemplo de un paciente con metástasis en cadenas linfáticas pelvianas que fue tratado con MVAC, y sometido posteriormente a cistoprostatectomía radical, libre de enfermedad a los 9 años de seguimiento. La literatura<sup>37</sup> refleja el caso de un paciente con CCP músculo-invasivo que fue asimismo tratado con MVAC neoadyuvante seguido de cistoprostatectomía radical, sin evidencia de recidiva de la enfermedad a los 3 años poscirugía. Walther<sup>38</sup> señala que de sus 7 pacientes tratados con quimioterapia –en 5, de forma neoadyuvante– más cistectomía, 5 están libres de enfermedad tras un seguimiento de 36 meses. La casuística del M. D. Anderson Cancer Center<sup>33</sup> refleja cifras de supervivencia específicas de cáncer del 78% con quimioterapia previa a la cistoprostatectomía radical, tras 5 años de seguimiento, haciendo especial hincapié en la necesidad de realizar estudios prospectivos con suficiente número de pacientes para establecer las mejores directrices de tratamiento en el futuro.

La cistectomía parcial, complementada por quimioterapia, radioterapia o ambas, también fue utilizada como estrategia terapéutica en el CCP. Ejemplo de ello es una serie<sup>39</sup> –aunque con número de pacientes muy limitado– de tumores en estadio III, en la que se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad de hasta 78 meses tras la irradiación adyuvante.

Los resultados luego de la resección transuretral (RTU) aislada son generalmente escasos. La literatura señala cifras medias de supervivencia de entre 3 y 7 meses.<sup>1,40</sup>

#### *Preservación vesical. Radiación sola o con quimioterapia complementaria*

La supervivencia media de los casos publicados de CCP vesical tratados únicamente con radioterapia tras biopsia endoscópica diagnóstica no sobrepasa los ocho meses. La combinación de quimioterapia y radioterapia parece ofrecer mejores resultados. En una serie<sup>41</sup> se administró un protocolo de seis ciclos de etopósido + cisplatino, alternados con la combinación de ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina. Cuatro de los 5 pacientes presentaron respuesta completa confirmada por

biopsia cistoscópica, los cuales fueron sometidos posteriormente a irradiación externa (45 Gy en pelvis, 60 Gy en vejiga), y se obtuvo una supervivencia del 100% tras un seguimiento medio de 44 meses, si bien en uno de los casos (tumor primario de patrón «celular combinado») se recurrió a cistoprostatectomía radical de rescate tras confirmarse recidiva local –por CT– a los 12 meses de seguimiento posradioterapia. Lohrisch<sup>13</sup> informó, para una serie de 10 pacientes con enfermedad localizada, 70% y 44% de supervivencia a 2 y 5 años, respectivamente, tras el tratamiento integrado con quimioterapia (etopósido + cisplatino) y radioterapia local externa. Bex<sup>31</sup> intenta establecer un paralelismo entre los regímenes terapéuticos de los CCP pulmonar y vesical, e informa 64.7% de respuestas completas para aquellos casos con neoplasia urológica limitada, sometidos a cuatro ciclos de la combinación etopósido + cisplatino, más radioterapia secuencial (60 Gy de dosis media). A este respecto, cabe señalar que un nuevo agente quimioterapéutico, el irinotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa tipo I), se perfila como una opción de combinación con cisplatino (en sustitución del etopósido) para el CCP pulmonar, dados los mejores resultados obtenidos en estudios comparativos<sup>42</sup> (fase II) con

respecto al porcentaje medio de supervivencia a dos años, así como a la menor incidencia de mielosupresión y diarrea graves. Por lo tanto podría en el futuro ser parte de los regímenes utilizados también en el CCP vesical. Otras comunicaciones con casos puntuales<sup>43</sup> informan asimismo supervivencias libres de enfermedad de hasta 4.5 años en CCP en estadio III, tras la combinación de quimioterapia (cisplatino + metotrexato + vinblastina) seguida de irradiación externa.

La radioterapia profiláctica craneal no está indicada en el CCP,<sup>31,33</sup> dado que a pesar de estar descrita en la literatura, la incidencia de enfermedad metastásica cerebral es muy reducida.

Coincidimos con otros autores<sup>44</sup> en la necesidad de realizar futuros estudios multicéntricos, cuyo carácter prospectivo y aleatorizado permita mayor discriminación positiva de alguna estrategia terapéutica por sobre el resto, dentro del ámbito de la medicina basada en la evidencia.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 27/1/2006 - Aprobación: 6/8/2006

## Bibliografía

1. Trias I, Algaba F, Condom E y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 39:85-90, 2001.
2. Blomjous CEM, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJLM. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 64:1347-57, 1989
3. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 153:1820-2, 1995.
4. Sved P, Gómez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *B J U Int* 94:12-7, 2004.
5. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 46:617-30, 1995.
6. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 79:356-61, 1997.
7. Pearse A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic, and pathologic implications of the concepts. *J Histochem Cytochem* 17:303-13, 1969.
8. Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, Resnick M. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 146:382-8, 1991.
9. Terracciano L, Richter J, Tornillo L, y col. Chromosomal imbalances in small cell carcinomas of the urinary bladder. *J Pathol* 189:230-5, 1999.
10. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, y col. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 166:1533-9, 2005.
11. Atkin NB, Baker MC, Wilson GD. Chromosome abnormalities and p53 expression in a small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Genet Cytogenet* 79:111-4, 1995.
12. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 69:527-36, 1992.
13. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 86:2346-52, 1999.
14. Angulo JC, López JI, Sánchez Chapado M, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol* 5:1-19, 1996.
15. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. *Am J Clin Pathol* 77:123-36, 1982.
16. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:92-6.
17. Kim CK, Lin JI, Tseng CH. Small cell carcinoma of urinary bladder. An ultrastructural study. *Urology* 24:384-6, 1984.
18. Ordóñez NG, Khorsand J, Ayala AG, Sneige N. Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 58:2519-30, 1986.
19. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, Marshall FF, Epstein JI. Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Cancer* 65:1928-36, 1990.
20. Mills SE, Wolf JT 3rd, Weiss MA, y col. Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 11:606-17, 1987.
21. Shin HJC, Caraway NP. Fine-needle aspiration biopsy of metastatic small cell carcinoma from extrapulmonary sites. *Diagn Cytopathol* 19:177-81, 1998.
22. Iczkowski KA, Shanks JH, Allsbrook WC, y col. Small cell carcinoma of urinary bladder is differentiated from urothelial carcinoma by chromogranin expression, absence of CD44 variant 6 expression, a unique pattern of cytokeratin expression, and more intense g-enolase expression. *Histopathology* 35:150-6, 1999.
23. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS. Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 39:504-7, 1992.
24. Iczkowski KA, Shanks JH, Bostwick DG. Loss of CD44 variant 6 expression differentiates small cell carcinoma of urinary bladder from urothelial (transitional cell) carcinoma. *Histopathology* 32:322-7, 1998.
25. Di Pietro M, Zeman RK, Kehoane M, Rosenfield AT. Oat cell carcinoma metastatic to ureter. *Urology* 22:419-20, 1983.
26. Anderson NE, Rosemblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 38:1391-8, 1988.
27. Partanen S, Asikainen U. Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol* 16:313-5, 1985.
28. Reyes CV, Soneru I. Small cell carcinoma with hypercalcemia. *Cancer* 56:2530-33, 1985.
29. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103:1172-8, 2005.
30. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159:1624-9, 1998.
31. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, y col. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 65:295-9, 2005.
32. Ripa Saldías L, Delpón Pérez E, Fernández Rosáenz J, Córdoba Iturriagagoitia A, Monzón Muñoz FJ, Ruiz de Azúa Ciria Y. Carcinoma vesical de células pequeñas de vejiga. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp* 21:495-500, 1997.
33. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, y col. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172:481-4, 2004.
34. López JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol* 73:43-9, 1994.
35. Cruz Guerra NA, Fradejas Rodríguez A, Zamora Martínez T, del Valle Manteca A, Tinajas Saldaña A, Tarroc Blanco A. Carcinoma vesical infiltrante de células pequeñas. Descripción de un nuevo caso tratado con cirugía radical más quimioterapia. *Arch Esp Urol* 57:854-6, 2004.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
dirección de correspondencia, otros datos del autor,  
bibliografía completa y especialidades en que se clasifica.

## Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de diciembre de 2007, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

### a - Nueva Categorización de los Carcinógenos Genotóxicos



Jan Georg Hengstler, Columnista Experto de SIIC

Institución: Zentrum für Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin und Rudolf Boehm Institut für Pharmakologie un Toxikologie der Universität Leipzig, Leipzig, Alemania

Cada vez está más claro el principio general de la secuencia de acontecimientos que finalmente conducen al cáncer después de la exposición a carcinógenos genotóxicos. Esto ayuda a conocer los parámetros que influyen en la forma de la curva dosis-efecto para la carcinogénesis, que incluyen activación e inactivación metabólica de carcinógenos, reparación del ADN, control del ciclo celular, proliferación regenerativa, apoptosis, senescencia inducida por oncogenes y control por el sistema inmunitario. Una relación lineal dosis-respuesta sin umbral observable parece ser una descripción conservadora pero adecuada para la actividad carcinógena de muchos carcinógenos genotóxicos, por ejemplo, la aflatoxina B1. Sin embargo, algunos modelos de extrapolación lineal que conectan el riesgo de alto nivel a la intersección en el cero han conducido a predicciones erróneas. En esta revisión se demuestra que el acetato de vinilo es un ejemplo de carcinógeno que actúa a través de un mecanismo de umbral. En los tejidos de contacto, el acetato de vinilo es convertido en ácido acético y acetaldehído. Sólo cuando se alcanzan las concentraciones umbral se activa el mecanismo que finalmente lleva al cáncer, es decir una reducción del pH mayor de 0.15 unidad que conduce a citotoxicidad, daño del ADN y proliferación regenerativa. En esta revisión se presenta un nuevo sistema de categorización de los carcinógenos que tiene en cuenta que pueden actuar por mecanismos de umbral.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/103.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/103.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas



### b - Nuevo Tratamiento Inmunológico en Oncología

Tsukasa Seya, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Microbiology and Immunology, Hokkaido University Medical School, Sapporo, Japón

En este artículo describimos una inmunoterapia para el cáncer que utiliza el activador de las células dendríticas denominado esqueleto de la pared celular del BCG (BCG-CWS) y el activador de las células NK, espirulina. En las células dendríticas, el blanco para el BCG-CWS está constituido por los receptores tipo Toll 2 y 4 que inducen a los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos de tumor a eliminar la población tumoral con aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Por el contrario, la espirulina actúa directamente sobre las células NK para remover la población tumoral con expresión baja del CMH.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/104.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/104.htm)  
Extensión aproximada: 3 páginas

### c - Tratamiento Oncológico No Radical Dirigido al Estroma



Annika Bundscherer, Columnista Experta de SIIC

Institución: University of Regensburg, Regensburg, Alemania

El tratamiento del cáncer refractario a la quimioterapia y metastásico sigue siendo un gran desafío en oncología. La terapia convencional del cáncer consiste en cirugía, quimioterapia cíclica con las dosis máximas toleradas y radioterapia. Aunque los efectos iniciales de estos regímenes a menudo son muy impresionantes, la selección de clones tumorales resistentes suele conducir a la progresión de la enfermedad. Además, la quimioterapia convencional puede asociarse con efectos colaterales graves y limitantes de la dosis. En la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento oncológico no radical, las dirigidas al estroma y las antiangiogénicas representan actualmente novedosas alternativas potencialmente útiles. Es interesante señalar que varios fármacos bien conocidos que se encuentran en uso clínico para indicaciones no oncológicas también muestran efectos sobre el estroma tumoral. Por ejemplo, se demostró que agentes como los antagonistas de mTOR, los agonistas de PPAR-gamma y los inhibidores de la COX-2 inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular en las células tumorales, lo cual está más allá de su campo de aplicación. Cabe señalar que además de distintas actividades antineoplásicas, estos agentes pueden mostrar efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores al interferir con la interacción tumor-estroma. El uso combinado de estos agentes biomoduladores podría conducir a efectos antitumorales sinérgicos sin provocar efectos colaterales graves. Más aun, la administración diaria de una dosis baja de los agentes citotóxicos, denominada quimioterapia metronómica, mostró también efectos antiangiogénicos y, por lo tanto, podría complementar a las nuevas estrategias que utilizan biomoduladores dirigidas al estroma. En concordancia ya se demostró en varios estudios preclínicos la eficiencia antitumoral del uso combinado de los agentes biomoduladores y la quimioterapia metronómica. Los nuevos resultados de los ensayos clínicos que se encuentran en progresión estimularán el desarrollo de estas estrategias dirigidas al estroma.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/105.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/105.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 2 - Estrategias de Manejo del Cáncer de Ovario Parcialmente Sensible al Platino

Ledermann J, Raja F

University College London, Londres, Reino Unido

[Management Strategies for Partially Platinum-Sensitive Ovarian Cancer]

American Journal of Cancer 5(5):341-354, 2006

*Esta revisión enfatiza el valor del intervalo libre de tratamiento y la sensibilidad al platino para predecir la respuesta a los distintos esquemas de tratamiento.*

El cáncer de ovario (CO) es la cuarta causa de mortalidad por enfermedades malignas, y en el 80% de los casos se presenta en estadios avanzados; sin embargo, luego del tratamiento con cirugía y quimioterapia (QT), habitualmente entra en remisión clínica. Con los esquemas modernos de QT la mediana de supervivencia alcanza a 3 años, con 18 meses libres de progresión; así, el tratamiento de las recaídas permite a las pacientes vivir varios años luego del diagnóstico inicial.

Los autores presentan esta revisión acerca de las estrategias de manejo y las terapias farmacológicas disponibles para pacientes con recaídas de CO parcialmente sensibles al platino (Pt), con el propósito de brindar información útil que permita fundamentar las recomendaciones de tratamiento.

#### Sensibilidad al platino

##### Recurrencia tumoral sensible al platino

El tratamiento más efectivo para el CO es la QT basada en Pt, con similar eficacia para carboplatino y cisplatino, que logra tasas de respuesta de hasta 80% para la terapia de primera línea (TPL). Otras drogas se muestran activas y se han utilizado asociadas en TPL, o para tratar las recurrencias; sin embargo, ninguna de ellas ha superado al Pt como agente único.

El factor más significativo para predecir la respuesta a la segunda línea de tratamiento es el tiempo transcurrido desde la finalización de la terapia; seguido por el intervalo libre de tratamiento (ILT) y el estadio FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) al momento del diagnóstico. Con estas dos variables se logró predecir el 85% de los resultados; así, en pacientes con ILT < 6 meses, la tasa de respuesta alcanzó sólo al 10%, lo que hace desaconsejable el retratamiento con Pt.

La utilidad del ILT como marcador accesorio de quimiosensibilidad fue confirmada en varios estudios, que indicaron 17% de respuestas en pacientes con recaídas antes de 18 meses; mientras que con lapsos mayores, la respuesta al Pt fue de 53%.

La evaluación retrospectiva de 82 pacientes con recaída de CO luego de un ILT con cisplatino > 4 meses, demostró mejores resultados con mayor ILT; ya que las tasas de respuesta fueron de 27%, 33% y 59%, luego de 5-12, 13-24 y más de 24 meses, respectivamente. Así, se concluyó que la terapia secundaria con cisplatino, y por extensión con carboplatino, logró resultados superiores en quienes habían respondido previamente a estos agentes; mientras que el ILT se relacionó con la probabilidad de responder a la nueva terapia.

La definición de sensibilidad y resistencia al Pt surge de los estudios mencionados en base a la utilidad predictiva del ILT; así, los tumores que progresan con la primera línea de QT se denominaron refractarios al Pt, y resistentes aquellos con

recaídas dentro de los 6 meses; mientras que la recurrencia luego de 6 a 12 meses definió los casos parcialmente sensibles, y la sensibilidad al Pt se estableció con intervalos > 12 meses.

Existe un único ensayo aleatorizado sobre tratamiento de recaídas sensibles con QT basada en Pt o en otros agentes, en el cual 97 pacientes fueron asignadas al azar para tratamiento con CAP (ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino) o paclitaxel. Los resultados mostraron 30% de respuestas completas para CAP y 17% para paclitaxel, con medianas de supervivencia libre de progresión de 15.7 y 9 meses, respectivamente.

El ILT con Pt es un indicador útil, pero no es excluyente, ya que se identificaron al menos otros tres factores independientes para predecir la respuesta: número de localizaciones de la enfermedad ( $\leq 2$  versus  $> 2$ ), diámetro máximo de la mayor lesión ( $\leq 5$  cm versus  $> 5$  cm) e histología de la serosa. Estos aspectos deben considerarse para predecir la respuesta y definir la sensibilidad, ya que aplicar sólo el ILT puede llevar a una inadecuada clasificación de las pacientes.

Sólo los casos que progresan bajo tratamiento, o que luego de completarlo aún muestran enfermedad mensurable son refractarios al Pt y constituyen verdaderas resistencias; sin embargo, los agentes con Pt pueden actuar en algunas recurrencias resistentes, por lo que todos los tumores no refractarios deberían considerarse parcialmente sensibles al Pt, en opinión de los autores.

#### Definiciones moleculares de la sensibilidad al platino

Los mecanismos subyacentes a la sensibilidad o resistencia al Pt del CO aún no son bien conocidos, pero se sabe que el ADN es un objetivo principal en la acción citotóxica, ya que forma complejos con el cisplatino, que alteran su estructura y finalmente llevan a la muerte celular. Uno de los principales mecanismos de resistencia es la capacidad de reparar los daños al ADN inducidos por el Pt; asimismo, en el proceso de reparación de la escisión de nucleótidos (NER por su sigla en inglés), participa la proteína de reparación por escisión de nucleótidos del grupo de complementación cruzada 1, denominada ERCC1, la cual actúa por remoción de los complejos de Pt-ADN, y genera la consiguiente resistencia. Así, la resistencia al Pt se relaciona directamente con los niveles aumentados de ARNm para ERCC1, que podría actuar como marcador de sensibilidad o resistencia; además, el desarrollo de estrategias para lograr la alteración de los mecanismos de reparación del ADN podría revertir dicha resistencia.

En los tumores sólidos, la mutación génica más frecuente es la de la proteína supresora tumoral p53 (TP53), que cumple un papel crítico en la regulación de la apoptosis y el ciclo celular, y fue identificada en 36% a 79% de los casos de CO avanzado, asociada con menor supervivencia de las pacientes. Es la hipótesis que las alteraciones de la proteína p53 favorecerían la expansión clonal de las células malignas; además, la resistencia a los agentes citotóxicos se ve potenciada cuando dicha proteína pierde su función.

#### Terapia farmacológica

La evaluación de la actividad de otros agentes terapéuticos es difícil porque el punto de corte de 6 o 12 meses establecido para definir la sensibilidad al Pt es arbitrario, y frecuentemente no se especifica el ILT.



Información adicional en [www.siicosalud.com](http://www.siicosalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Monoterapia

Actualmente se cuenta con varias drogas para terapia de segunda línea, como doxorubicina liposomal, topotecán, paclitaxel, etopósido oral, epirubicina, vinorelbina, oxaliplatino y gemcitabina; aunque no existe un consenso acerca de la superioridad de alguna.

**Paclitaxel:** En el tratamiento primario del CO, actualmente el paclitaxel forma parte del estándar, asociado con Pt, aunque inicialmente se utilizaba sólo en segunda instancia. La evaluación del paclitaxel como agente único se efectuó por primera vez sobre 1 000 pacientes con enfermedad resistente al Pt, en las cuales se encontraron tasas de respuesta de 22%. Otro estudio en fase II evaluó 43 mujeres que recibieron paclitaxel cada 3 semanas, con tasas de respuesta de 44% y medianas del intervalo libre de progresión de 4.9 meses, entre 16 casos parcialmente sensibles al Pt. Las pacientes resistentes al Pt (n = 27), mostraron tasas de respuesta de 33% y una mediana del intervalo libre de progresión de 4 meses, con toxicidad significativa (neutropenia grado 4) en 73% de los casos; por lo que en base a estos resultados alentadores, se instauró el uso del paclitaxel como una terapia de rescate efectiva en CO recurrente. Dado que este fármaco está incorporado a la TPL, el ILT con este agente debe tomarse en cuenta al seleccionar la estrategia de manejo de las recurrencias.

En un ensayo italiano que comparó paclitaxel con CAP, en pacientes con sensibilidad al Pt, los resultados mostraron respuestas generales de 45% para paclitaxel, y de 55% para CAP (p = 0.062), con medianas de supervivencia libre de progresión superiores para CAP (9 meses *versus* 15.7 meses, p = 0.038), aunque también fue mayor la toxicidad en ese grupo.

**Topotecán:** Es un inhibidor de la topoisomerasa I con actividad en CO recurrente, que ha sido comparado en ensayos clínicos en fase III con paclitaxel y doxorubicina liposomal. En un estudio aleatorizado con 226 pacientes, la tasa de respuesta general fue de 20.5% para topotecán y de 13.2% con paclitaxel; mientras que en presencia de resistencia al Pt, el topotecán logró tasas de respuesta de 13.3%, en comparación con el 6.7% con paclitaxel, sin variaciones significativas en casos potencialmente sensibles al Pt. En el grupo con topotecán se presentaron 79% de casos de neutropenia grado 4, trombocitopenia grado 4 en el 25% y dos muertes atribuibles a sepsis; además, un 23% de los ciclos de tratamiento requirió el uso profiláctico de factor estimulador de colonias de granulocitos. Así, cuando se planea un tratamiento paliativo y de conservación de la calidad de vida, se debe tener presente la posibilidad de mielosupresión, aunque puede manejarse con medidas de sostén adecuadas. Las mejoras observadas en la supervivencia libre de progresión con topotecán, aunque inicialmente fueron significativas, tienden a desaparecer con el seguimiento prolongado, ya que su uso se ve limitado por el esquema de administración de 5 días y la toxicidad asociada.

**Doxorubicina liposomal:** Las antraciclinas como agente único son poco activas y su grado de toxicidad limita su aplicación; pero la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) no es detectada por el sistema reticuloendotelial, con lo cual se reducen los efectos de toxicidad asociados, como alopecia, cardiotoxicidad y emesis, aunque persisten las manifestaciones relacionadas con la prolongada vida media de eliminación, como las alteraciones musculares y de piel. Las evaluaciones iniciales de la DLP mostraron tasas de respuesta de 25.7%, con medianas de supervivencia general de 11 meses; mientras que la comparación con topotecán mostró respuestas generales similares para ambos agentes (19.7% y 17.0%, respectivamente), sin diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión. Se observaron beneficios estadísticamente significativos en casos con sensibilidad al Pt, tanto en la supervivencia general (108 *versus* 71.1 semanas, p = 0.008), como libre de progresión (28.9 *versus* 23.3 semanas, p = 0.037); asimismo, el topotecán se asoció con

mayor probabilidad de toxicidad hematológica grave, mientras que en pacientes tratadas con DLP, se presentaron con más frecuencia eritrodiseptosis palmoplantar de grado 3 o 4 (23% *versus* 0) y mucositis (p < 0.001). Durante el seguimiento se comprobó que las pacientes tratadas con DLP tuvieron ventajas significativas, con medianas de supervivencia general de 62.7 *versus* 59.7 semanas y un índice de riesgo (IR) de 1.216 (IC 95% 1 000-1 478, p = 0.050), más marcados en presencia de sensibilidad al Pt. Así, cuando fracasa la terapia con Pt y paclitaxel, resulta más conveniente utilizar DLP antes que topotecán, a causa de su mejor perfil de toxicidad y conveniencia de aplicación.

**Gemcitabina:** La gemcitabina es un análogo de la citosina arabinósido que se mostró activo en varios estudios en fase II para tratar las recurrencias; en pacientes con enfermedad resistente o parcialmente sensible al Pt, las tasas de respuesta fueron de 11% a 29%, mientras que en casos refractarios, la tasa de respuesta fue de 16%. La gemcitabina es aplicable en pacientes con antecedentes de neurotoxicidad grave que dificulta el retratamiento con cisplatino y paclitaxel, ya que sus principales efectos tóxicos son la mielosupresión y los síntomas similares a la gripe.

**Etopósido:** En pacientes con buen estado funcional, el etopósido oral se presenta como una opción conveniente y bien tolerada para recaídas de CO, con tasas de respuesta de 24% a 34%, y 41 semanas de supervivencia general; sin embargo, el mal estado funcional o la afección leve de la función renal y hepática, se asociaron con toxicidad hematológica significativa, aun con ajuste de dosis.

Al evaluar mujeres con resistencia y sensibilidad al Pt, los esquemas de dosis crecientes de acuerdo con la tolerancia lograron tasas de respuesta de 26.8% y 34.1%, respectivamente, con 10.8 y 16.5 meses de mediana de supervivencia; pero la dosis se vio limitada por mielosupresión, con toxicidad grado 3 o 4 en el 41% de las pacientes. El etopósido oral presenta ventajas relacionadas con la vía de administración y con su actividad significativa en las recaídas, pero se debe considerar la aparición habitual de alopecia y la posibilidad de leucemia mielógena aguda, por lo que la decisión de aplicarlo en terapia de rescate, en vez de DLP o topotecán, debe ser cuidadosamente evaluada de acuerdo con las expectativas de supervivencia.

## Terapia combinada

La QT combinada se basa en la utilización de agentes de actividad diferente, lo que incrementa el efecto antitumoral y puede contrarrestar la resistencia parcial al Pt. Este abordaje es particularmente útil en tumores parcialmente sensibles, para lo cual se evaluaron combinaciones de Pt con gemcitabina, taxanos, antraciclinas y etopósido.

**Platino-Gemcitabina:** El agregado de gemcitabina a los esquemas con Pt demostró actividad sinérgica *in vitro* sobre líneas celulares de CO, con tasas de respuesta general de 84% para casos sensibles y de 57% en presencia de resistencia. La asociación de Pt y gemcitabina mostró tasas de respuesta general de 42.8%, con ILT con Pt < 12 meses en 14 de 36 pacientes, y < 6 meses en 6 de 36 mujeres. Las combinaciones de carboplatino y gemcitabina son activas, pero su uso se ve limitado por la mielotoxicidad asociada con la mayor dosis de gemcitabina. En presencia de sensibilidad parcial al Pt, las tasas de respuesta alcanzaron al 62% y la mediana de supervivencia libre de progresión, 10 meses. Otros autores encontraron 40.5% de respuestas en 37 pacientes, con la mielosupresión como toxicidad más significativa, ya que se presentó granulocitopenia de grado 3 o 4 en el 69% de los casos.

**Platino-Taxanos:** La combinación de cisplatino y paclitaxel fue evaluada en 38 casos de recaídas de CO, con una tasa de respuesta general de 53%, y 12 meses como mediana de supervivencia; asimismo, otros grupos obtuvieron tasas de respuesta de hasta 90% en 20 pacientes con sensibilidad parcial al Pt, con mediana del intervalo libre de progresión de 10 meses. Por otra parte, con paclitaxel y carboplatino como terapia inicial de segunda línea, las tasas de respuesta completa llegaron a 42%, 70% de respuesta general y una mediana de 13 meses de intervalo libre de progresión, con una tolerancia aceptable.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

**Platino-Antraciclinas:** La asociación de antraciclinas y Pt en TPL no demostró beneficios agregados, aunque sí se observó la utilidad de las antraciclinas como agentes únicos; asimismo, la evaluación de carboplatino solo o asociado con epirubicina para terapia de segunda línea no mostró diferencias significativas en las tasas de respuestas completas ni parciales, ni entre duración de la respuesta y supervivencia a 3 años. Sin embargo, sí se observó mayor frecuencia de toxicidad, por lo cual se concluyó que esta combinación no mejoraba los resultados, en comparación con el carboplatino solo, además de incrementar la toxicidad.

La combinación de DLP y carboplatino fue evaluada en dos ensayos en fase II, uno de los cuales incluyó 105 pacientes con recaídas luego de un ILT > 6 meses, cuyos resultados mostraron tasas de respuesta de 63%, completas en el 38% de los casos, además de 32 y 9 meses de mediana de supervivencia general y libre de progresión, respectivamente. El segundo ensayo se encuentra actualmente en curso, e incluye pacientes con ILT ≥ 6 meses tratadas con dosis más altas de DLP y carboplatino; sus resultados preliminares muestran 11 respuestas completas y 5 casos de respuesta parcial.

### Ensayos aleatorizados

Los beneficios de las distintas terapias no consisten únicamente en la respuesta, sino que abarcan otros criterios como la supervivencia general y libre de enfermedad y el efecto sobre los síntomas y la calidad de vida, que deben considerarse al tomar decisiones sobre cambios de tratamiento. Para encontrar las ventajas reales es necesario contar con grandes ensayos aleatorizados, de difícil realización.

La combinación de Pt y paclitaxel para recaídas de CO sensibles al Pt, fue evaluada en un gran ensayo aleatorizado que comenzó en 1996, denominado ICON4, en el cual participaron cinco países. En este estudio se incluyó un análisis con el estudio alemán AGO-OVAR-2.2, en el cual se asignaron pacientes al azar para recibir tratamiento estándar con Pt (cisplatino o carboplatino), o bien asociado con paclitaxel. El ICON4 incluyó mujeres con ILT con Pt ≥ 6 meses, mientras que entre las participantes del AGO-OVAR-2.2, había ILT ≥ 12 meses, con esquemas similares en ambos grupos. Entre 1996 y 2002, ingresaron 802 pacientes que presentaban su primera recaída en un 92% de los casos, mientras que 25% eran recurrencias con ILT con Pt de 6 a 12 meses; además, 43% habían recibido anteriormente un taxano. Se utilizó carboplatino como agente único en el 71% de los casos del grupo control, mientras que en 85% del grupo experimental se combinó con paclitaxel.

A los 42 meses de mediana de seguimiento habían fallecido 530 pacientes, pero el grupo con terapia combinada mostró una ventaja significativa en la supervivencia conjunta (IR 0.82; IC 95% 0.69-0.97;  $p = 0.023$ ); asimismo, luego de 2 años la supervivencia aumentó de 50% a 57%, con una mejora absoluta del 7% (IC 95%: 1-12). La mediana del tiempo de supervivencia mostró una diferencia de 5 meses (IC 95%: 1-11), que pasó de 24 a 29 meses; mientras que la supervivencia libre de progresión también mejoró significativamente de 10 a 13 meses (IC 95% 1-5), sin alteraciones en la toxicidad y la calidad de vida por el agregado de paclitaxel.

Se observó una tendencia decreciente en la supervivencia general en los casos con recaídas antes de los 12 meses, atribuidas a los antecedentes de tratamiento con taxanos o a la constitución biológica del tumor. Asimismo, los tumores con recaídas presentan una mayor población de células con mutaciones p53, lo que podría considerarse un marcador de sensibilidad al tratamiento.

La neurotoxicidad es un efecto adverso habitual de la terapia combinada con paclitaxel, presente en 30% a 35% de las pacientes; además, aunque se atenúa luego de suspender la terapia, puede persistir durante 2 años o más.

En el estudio AGO-OVAR-2.5, se evaluaron 387 pacientes tratadas en forma aleatoria con carboplatino solo o asociado con gemcitabina, con la mielosupresión como principal toxicidad; así, luego de una mediana de seguimiento de 16.9 meses se lograron medianas de 8.6 meses para la supervivencia libre de progresión

(7.9 a 9.7 meses) con la terapia combinada, y de 5.8 meses con agente único (5.2 a 7.1 meses; IR 0.72, IC 95% 0.58-0.90;  $p = 0.0031$ ). No se observaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia (17.3 *versus* 18 meses), pero las mejoras en la supervivencia libre de progresión fueron sostenidas en las pacientes con ILT con Pt < 12 meses, y en las que recibieron TPL con Pt y taxano.

### Combinaciones de agentes sin platino

Se evaluaron numerosas combinaciones de agentes sin Pt activos en CO, como la asociación de DLP y gemcitabina. En un estudio en fase II que incluyó 37 mujeres con CO resistente o refractario tratadas con Pt y paclitaxel (solos o asociados), se observaron tasas de respuesta general de 22%, y 5.5% de estabilización de la enfermedad. Además, la mediana de supervivencia fue de 8.4 meses y el tiempo hasta la progresión fue de 2.7 meses; con 35% de mielotoxicidad como el efecto adverso más frecuente.

En otro ensayo en fase II se evaluó la combinación de gemcitabina y DLP con una dosificación diferente, en 106 pacientes tratadas previamente con al menos un esquema de Pt y paclitaxel, cuyos resultados mostraron tasas de respuesta de 34%, significativamente inferiores en los casos resistentes al Pt (mediana de supervivencia general: 12.5 *versus* 23 meses;  $p = 0.0016$ ). Se presentó toxicidad significativa, con mielosupresión de grado 4 en 18% de las pacientes, y 14% de eritrodismatosis palmoplantar grado 3; por lo que esta combinación resulta especialmente aplicable en pacientes con resistencia al Pt y al paclitaxel, ya que su mecanismo de acción es distinto y tiene un mejor perfil de toxicidad.

Recientemente se evaluó la combinación de gemcitabina con paclitaxel, en 35 mujeres con CO resistente al Pt intensamente tratadas, con tasas de respuesta del 40%, supervivencia general de 5.7 meses y 13.1 meses libres de progresión; con 74% de casos de mielosupresión de grado 3 y 4, además de náuseas, vómitos y fatiga de menor intensidad. La actividad de esta asociación fue muy significativa en pacientes con sólidos antecedentes de tratamiento por enfermedad resistente al Pt, pero se requieren más investigaciones.

### Estrategias para superar la resistencia parcial al platino

#### Programación semanal de la quimioterapia

A pesar de que el paclitaxel forma parte del estándar de TPL para CO no existen investigaciones formales acerca del valor del ILT, aunque la mayoría de los oncólogos admiten que la posibilidad de respuesta es superior cuando dicho intervalo es mayor. A pesar de los buenos resultados de la combinación de paclitaxel y carboplatino, su aplicación está limitada por la toxicidad potencial, por lo cual se evaluaron nuevos regímenes de administración semanal, que permiten mantener la actividad clínica con disminución de la toxicidad. La posibilidad de superar la resistencia a los agentes por medio del incremento de dosis es importante en el contexto del tratamiento paliativo. Se informó que la administración semanal presenta un perfil terapéutico más favorable, en comparación con el paclitaxel cada 3 semanas, aunque sin diferencias significativas en las tasas de respuesta.

La comparación de paclitaxel semanal con carboplatino cada 3 semanas, en 28 pacientes con medianas de 12 meses de ILT con Pt, mostró tasas de respuesta de 77%, de las cuales el 58% fueron completas. La mielosupresión fue la principal toxicidad observada, que requirió reducción de la dosis de paclitaxel en el 89% de las pacientes, mientras que se presentaron con menor frecuencia otras toxicidades (25%), como neuropatía de grado 1 o 2; la supervivencia libre de progresión fue de 14 meses. La conclusión de los autores fue que los esquemas con paclitaxel semanal y carboplatino cada 3 semanas fueron activos y bien tolerados.

En el CO recurrente se implementó la administración de carboplatino en bajas dosis y paclitaxel, semanales en ambos casos, en 29 pacientes con antecedentes de entre 1 y 4 regímenes de QT previos. Se observaron tasas de respuesta de 37.5% en las 8 pacientes con enfermedad refractaria al

Pt, que llegaron al 100% en los casos sensibles; asimismo, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 13.7 meses y de 3.2 meses para las pacientes sensibles y refractarias al Pt, respectivamente, con 11.5 meses de mediana de tiempo hasta la progresión. Se presentó toxicidad hematológica frecuente, que alcanzó al 32% de casos de neutropenia grado 3, y 14.2% de trombocitopenia de grado 3 o 4. La actividad de este esquema resultó significativa, tanto en pacientes sensibles como resistentes al Pt, con niveles aceptables de toxicidad.

Para la comparación de regímenes semanales de cisplatino y dosis crecientes de paclitaxel se evaluaron 49 mujeres con CO sin antecedentes de QT, o con primera recurrencia luego de QT basada en Pt.

El principal efecto adverso observado fue la fatiga, además de mielosupresión, toxicidad renal y neurotoxicidad de grado leve a moderado; por lo que los autores de dicho ensayo consideraron sumamente efectivos los regímenes semanales de cisplatino con paclitaxel semanal o cada 4 semanas, con niveles manejables de toxicidad.

Se evaluó un régimen similar, con etopósido oral y cisplatino semanal en 107 pacientes con ILT > 12 meses, con dosis superiores de cisplatino si era < 12 meses cuyos resultados fueron muy positivos, con 92% de respuestas en 38 pacientes con sensibilidad al Pt, y medianas de supervivencia de 26 meses; mientras que para las 32 mujeres con sensibilidad parcial la tasa de respuesta fue de 91% y de 16 meses la mediana de supervivencia. Por su parte, en casos refractarios al Pt fueron la respuesta y la supervivencia mucho menores, pero mantuvieron valores de 46% y 13 meses, respectivamente, con toxicidad bastante leve, lo que resulta de importancia para la terapia paliativa.

A pesar de los buenos resultados, las combinaciones semanales con platino aún deben ser evaluadas en ensayos aleatorizados a gran escala.

#### **Quimioterapia de dosis altas**

Una de las estrategias para superar la resistencia parcial al Pt consiste en aumentar las dosis de QT, lo que se facilita por la posibilidad de pasar de cisplatino a carboplatino, además de contar con métodos de rescate para casos de mielosupresión grave, como recolección previa de médula ósea o células madre periféricas. Aunque no existen ensayos aleatorizados, los informes de los registros de trasplantes de 421 pacientes indican que 64% debieron ser tratadas luego de dos o más regímenes de QT, sin haber recibido dosis altas, y 28% luego de un único tratamiento previo. Las recaídas se presentaron en un 92% luego de la TPL, y la mayoría recibió terapia de consolidación luego de tratar la recurrencia; asimismo, la resistencia al Pt se mantuvo como factor adverso de riesgo de muerte.

Del análisis de los registros del grupo europeo de trasplante de médula ósea y sangre, surge que las pacientes tratadas en remisión secundaria tuvieron una mediana de sólo 9 meses de supervivencia libre de enfermedad; por lo que se considera que las dosis altas de QT como TPL no mejoran significativamente la supervivencia.

#### **Extensión del intervalo libre de platino por medio de otras drogas**

La prolongación artificial del intervalo libre de Pt por medio del uso de otros agentes para introducir más tarde una droga con Pt es un abordaje que actualmente está siendo evaluado para el CO recurrente.

Los hallazgos para sostener esta postura provienen de estudios sobre 33 pacientes con CO refractario a taxanos y Pt, tratadas con reinducción con carboplatino como agente único, una vez que se produjo progresión bajo terapia con taxanos.

Así, en 26 casos, al momento del retratamiento con carboplatino se habían logrado ILT  $\geq$  12 meses, con tasas de repuesta del 21%.

Los autores de esa investigación concluyeron que tanto la reversión de la resistencia como la prolongación del intervalo libre de Pt permitieron superar la resistencia tumoral, aunque estos hallazgos requieren confirmación.

#### **Terapia dirigida a moléculas**

Actualmente se encuentran en investigación nuevas drogas para tratamiento del CO dirigidas hacia objetivos específicos, que pueden ser receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de transducción de señales o de mecanismos de angiogénesis. La evaluación del bevacizumab, un anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), mostró 16% de respuestas y estabilización de la enfermedad en el 62.5% de las pacientes, las cuales habían sido tratadas por CO con múltiples esquemas de QT. También se informaron algunas respuestas a gefitinib y erlotinib, dos inhibidores del EGFR por vía oral, evidenciadas por demoras en la aparición de progresión. Sin embargo, pasarán varios años hasta contar con datos acerca de los resultados de estas terapias.

#### **Medición del beneficio de los tratamientos**

Dada su naturaleza incurable, en el manejo del CO recurrente resulta fundamental no sólo la elección del tratamiento, sino la decisión de cuándo y por cuánto tiempo mantenerlo; además de considerar factores como la probabilidad de respuesta a la terapia. El diagnóstico temprano de las recaídas puede realizarse por los niveles séricos de CA 125, pero los hallazgos no indican que el inicio inmediato de la QT prolongue la supervivencia.

Si se consultan los deseos de las pacientes, aun si la mediana de supervivencia es corta, la mayoría prefiere recibir tratamiento, a pesar de la posibilidad de padecer efectos adversos. Es por esta razón que la supervivencia general y el intervalo libre de progresión son parámetros importantes al evaluar nuevas opciones terapéuticas; además, aunque los niveles de CA 125 para monitorear la respuesta permitirían optimizar los resultados, la duración de la terapia aún no está claramente establecida.

#### **Conclusión**

En la evolución del CO las recurrencias forman parte de la enfermedad, y en muchos casos mantienen la sensibilidad a la QT, por lo que permiten evaluar la actividad de nuevos agentes, solos o asociados, como las nuevas terapias dirigidas a moléculas, que interfieren con la angiogénesis o el crecimiento celular.

En algunos casos las recaídas se detectan por el aumento de los niveles de CA 125, y en estas pacientes el estado de salud suele ser bueno, con carga tumoral relativamente baja, con buenas probabilidades de respuesta.

Las decisiones de tratamiento en la enfermedad recurrente resultan más complicadas que para los casos de diagnóstico reciente; asimismo, como los mayores beneficios se logran en los casos con mayores ILT con Pt, el uso de este agente, el más activo contra el CO, puede optimizarse con una serie de estrategias.

La combinación con otras drogas mejora el control de la enfermedad y puede incrementar la supervivencia.

El tratamiento de las recaídas demanda mayores cuidados que la TPL; por lo que cada paciente debe ser evaluada clínicamente en relación con la historia natural de la enfermedad, con conocimientos sobre el comportamiento biológico de las recurrencias. La información sobre terapias previas y sus respuestas es fundamental, ya que facilita el manejo clínico de estas pacientes.

### 3 - Estudio de Fase II de Quimioterapia de Rescate con Paclitaxel más Gemcitabina en la Progresión de Tumores de Células Germinales Tratados con Quimioterapia en Altas Dosis Seguida de Trasplante

Einhorn L, Brames M, Juliar B, Williams S

Indiana University School of Medicine, Indianápolis, EE.UU.

[Phase II Study of Paclitaxel Plus Gemcitabine Salvage Chemotherapy for Germ Cell Tumors after Progression Following High-Dose Chemotherapy with Tandem Transplant]

Journal of Clinical Oncology 25(5):513-516, Feb 2007

*En los pacientes con tumores de células germinales que recibieron quimioterapia en altas dosis y un trasplante, pero que presentaron progresión, la supervivencia libre de enfermedad es posible con un esquema de rescate que incluya paclitaxel y gemcitabina.*

Usualmente los tumores de células germinales tenían un pronóstico reservado, pero con la inclusión de la quimioterapia combinada con cisplatino, la historia de la enfermedad ha cambiado. Actualmente, hasta el 70% de los pacientes pueden lograr la curación con esta terapia.

En aquellos casos en que la enfermedad progresó se han intentado otros esquemas de segunda línea, entre ellos la quimioterapia con altas dosis seguida de trasplante (QADT) de médula ósea o de células pluripotenciales de sangre periférica, sobre todo en pacientes que presentaron progresión dentro de las 4 semanas de finalizado el esquema con cisplatino. En aquellos sujetos que a pesar de la QADT mostraban progresión de la enfermedad el panorama era desalentador. El paclitaxel y la gemcitabina se evaluaron como tratamientos de única droga en los pacientes con fracaso terapéutico y el porcentaje de respuestas con el primero fue del 11% al 26%; porcentajes similares se encontraron con la gemcitabina, del orden del 19% al 20%. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad no fue satisfactoria.

Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio de fase I con la combinación de ambas drogas administradas semanalmente durante 3 semanas seguidas de un período de 4 semanas sin tratamiento, en pacientes con tumores sólidos. A partir de este trabajo se definieron las dosis a utilizar en un estudio de fase II, el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), en pacientes con tumores de células germinales. Las dosis establecidas fueron de 100 mg/m<sup>2</sup> para el paclitaxel y de 1 000 mg/m<sup>2</sup> para la gemcitabina. Si bien en dicho trabajo sólo 6 pacientes de 28 lograron una respuesta, 3 de ellos mostraron una respuesta completa y en 2 se observó un período libre de enfermedad prolongado. En esta revisión retrospectiva los autores detallan su experiencia con el esquema combinado de paclitaxel y gemcitabina en pacientes que fracasaron con QADT.

#### Pacientes y métodos

En la Universidad de Indiana, donde se llevó a cabo el estudio, 184 pacientes recibieron QADT entre febrero de 1996 y diciembre de 2004. En 65 sujetos se observó progresión de la enfermedad y 32 fueron incluidos en el protocolo de fase II de paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>). Las drogas se administraron por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas con un máximo de 6 ciclos. Se utilizó dexametasona, difenhidramina y cimetidina o ranitidina en dosis estándares como premedicación. El recuento de neutrófilos mínimo establecido para el inicio de la quimioterapia fue de 1 500/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas de 75 000/mm<sup>3</sup>. De otra forma las dosis sufrían una reducción en los días 8 y 15. La respuesta completa se definió como la desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de enfermedad así como la normalización de los niveles séricos de gonadotropina sérica humana y alfa-fetoproteína por un mínimo de 4 semanas. La supervivencia se calculó contando desde el inicio del tratamiento hasta el último control o la muerte del paciente.

#### Resultados

Se reclutaron 32 pacientes, de los cuales 25 recibieron el esquema combinado de paclitaxel más gemcitabina como tratamiento de tercera línea, 6 como tratamiento de cuarta línea y 1 como quinta línea. Todos presentaban progresión de la enfermedad luego del esquema de QADT. Las toxicidades observadas fueron las previamente descritas, en especial, mielosupresión y neuropatía periférica. Sin embargo, ningún paciente tuvo que interrumpir la terapia debido a la toxicidad ni se registró mortalidad relacionada con el tratamiento. Los autores informan que 6 pacientes obtuvieron una respuesta completa y, de ellos, 4 continuaban libres de enfermedad a los 20, 40, 44 y 57 meses de comenzado el tratamiento, sin que hubieran sido necesarias cirugías de resección. Un quinto paciente continuaba libre de enfermedad a los 63 meses, pero había requerido dos cirugías de resección en dicho lapso. Se observó una remisión parcial de corta duración –2 a 6 meses– en 4 sujetos. Entre los pacientes había una mujer con cáncer de ovario y el resto eran hombres con cáncer testicular.

La supervivencia del grupo completo fue de 8 meses (con un intervalo de confianza de 95%, de 5 a 12 meses, y un rango de 2 a > 63 meses). Los análisis de supervivencia se realizaron con las curvas de Kaplan-Meier.

#### Discusión

Los tumores de células germinales son quimiosensibles y curables en comparación con otros tumores sólidos. La QADT ha sido utilizada en varios centros para el tratamiento del cáncer testicular, tanto como terapia de segunda o de tercera línea. A pesar de los logros de la QADT, en los casos de recidivas los tratamientos eran paliativos. Se comenzaron a emplear el paclitaxel y la gemcitabina como drogas únicas y se informaron períodos libres de enfermedad a corto plazo solamente. Entonces en un estudio de fase II se utilizó la combinación de gemcitabina y paclitaxel.

Los autores comentan que el esquema combinado de paclitaxel y gemcitabina, no debería generar esperanzas de un período mayor de remisión que aquellos que se han logrado con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino.

Los autores sugieren que el esquema combinado debe ser evaluado también como terapia de primera línea. Y comentan que si bien las dosis deben ser optimizadas, las utilizadas en este estudio han demostrado ser efectivas. A pesar de que la muestra de pacientes fue pequeña y los datos provienen de una institución únicamente, el hecho de observarse períodos libres de enfermedad prolongados debe alentar la realización de nuevos trabajos utilizando este esquema en aquellos casos en que la QADT no resultó suficiente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91540](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91540)

### 4 - Novedosos Abordajes Terapéuticos en el Tratamiento del Carcinoma Pancreático Avanzado

Zaltnai A

Semmelweis University, Üllői, Hungría

[Novel Therapeutic Approaches in the Treatment of Advanced Pancreatic Carcinoma]

Cancer Treatment Reviews 33(3):289-298, May 2007

*Hasta la fecha, el papel de la terapia dirigida a moléculas en el cáncer de páncreas es promisorio, pero los resultados no son superiores a los esquemas estándar de quimioterapia.*

El cáncer de páncreas es una neoplasia maligna de pronóstico ominoso dadas sus características clinicopatológicas y su quimiorresistencia. El tumor tiene un crecimiento insidioso, suele diagnosticarse en estadios avanzados y hasta la fecha

únicamente la intervención quirúrgica ofrece la posibilidad de curación.

Sólo en 15% a 20% de los pacientes existe posibilidad de resección. Aun así, la supervivencia es escasa: 6 meses en los no operados y 5 años en 5% a 20% de aquellos con cirugía radical. Los resultados de la quimioterapia (QT) sistémica son también modestos. El citostático de primera línea es la gemcitabina, que puede conducir a mejoría clínica significativa si bien su actividad antitumoral es baja, con una tasa de respuesta de 12%, supervivencia a un año de 18%, tiempo global de supervivencia de 10 meses y supervivencia mediana de 6 meses.

Como los estudios comparativos entre la gemcitabina y otras drogas no mostraron superioridad de la monoterapia con ninguna de ellas, se realizaron estudios con terapia combinada incluyendo gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecán, con similar supervivencia.

La QT intraarterial y la quimiorradiación adyuvante demostraron ser ineficaces. Por lo tanto, el cáncer de páncreas constituye un desafío en oncología.

Actualmente, en la era de los abordajes oncoterapéuticos con blancos moleculares, el cáncer de páncreas también es objeto de dichos estudios.

### Bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico

En varios tumores sólidos puede observarse proliferación celular no controlada mediada por disfunción de las vías del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los datos han relacionado la sobreexpresión del EGFR con enfermedades avanzadas y mal pronóstico. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la síntesis de ADN y el crecimiento del cáncer de páncreas *in vitro* e *in vivo*. El EGF y su receptor se encontraron sobreexpresados en adenocarcinomas ductales humanos (> 50%) y su coexpresión podría indicar agresividad incrementada del tumor.

Ya que la señalización dependiente de EGFR se asocia con proliferación, invasión y metástasis de los carcinomas, se pensó que su bloqueo podría ejercer efectos antitumorales. Los estudios preclínicos apoyaron esta hipótesis. Un anticuerpo anti-EGFR (C225; cetuximab) redujo la fosforilación del EGFR provocando una disminución de la expresión de factores angiogénicos, además de incremento de la apoptosis y regresión tumoral. El IMC-C225 fue bien tolerado como agente único y en combinación con citostáticos. Los efectos adversos más comunes fueron rash acneiforme y reacciones de hipersensibilidad. En un estudio multicéntrico de fase II, 41 pacientes con cáncer de páncreas avanzado con positividad para EGFR fueron tratados con gemcitabina + cetuximab. Se observó enfermedad estable en > 60%, remisión parcial en 12%, la supervivencia mediana fue de 7 meses y se alcanzó 12% de supervivencia libre de progresión a un año. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia, dolor abdominal y trombocitopenia. La conclusión fue que esta combinación resulta prometedora en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

El matuzumab es otro anticuerpo monoclonal contra el EGFR en investigación. Un estudio en fase I mostró efectos colaterales principalmente hematológicos (leucopenia, neutropenia) y cutáneos. La combinación con gemcitabina resultó en enfermedad estable o remisión parcial en 66% de los pacientes.

Otra clase de agentes bloqueantes del EGFR es la familia de inhibidores del receptor de tirosina quinasa, como erlotinib y gefitinib. El erlotinib, solo o combinado, mostró un buen perfil de seguridad y excelente tolerabilidad en estudios de fase I-II y resultados promisorios en un ensayo de fase III. En dicho estudio, la combinación gemcitabina + erlotinib se asoció con supervivencia a un año de 24% frente a 17% con gemcitabina/ placebo y la mediana de la supervivencia mejoró. El erlotinib también mostró un efecto beneficioso en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado cuando se administró en forma concomitante o posterior a la quimiorradiación. *In vitro*, el gefitinib y otras moléculas de la misma familia, inhibieron la proliferación celular inducida por el EGF, la fosforilación de EGFR, la MAPK. Sin embargo, la combinación de gefitinib, capecitabina y radiación en 10 pacientes con cáncer de páncreas resultó en toxicidad significativa.

También se ha demostrado sobreexpresión de ErbB2 (HER-2/neu), otro miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa, no sólo en cáncer de mama, sino también de páncreas. El anticuerpo recombinante anti-HER2 (herceptina) condujo a la inhibición del crecimiento de carcinomas pancreáticos que expresaban altos niveles de este oncogén. La combinación con citostáticos se asoció con mejoría dramática en estudios en ratones. En seres humanos, los resultados fueron pobres.

También se ha examinado en estudios preclínicos un inhibidor dual de ErbB1 y ErbB2 (PKI-166), con resultados prometedores en pacientes con cáncer de páncreas.

### Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es crítica en el crecimiento y metástasis de tumores malignos. La expresión aumentada del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un predictor de recurrencia temprana luego de la cirugía y se asocia con menor supervivencia. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, fue probado en pacientes con cáncer de páncreas. La combinación con gemcitabina mostró resultados promisorios en pacientes en estadio IV, con respuestas parciales en 19% de los sujetos y con enfermedad estable en 48%.

Puede lograrse una respuesta antitumoral más potente con la inhibición concomitante de EGFR/ErbB-2 y receptores de VEGF. La nueva molécula AEE788 tiene dicha acción dual y mostró potencial antineoplásico y antiangiogénico *in vivo*.

### Matriz extracelular

El estroma tumoral parece desempeñar un papel importante en la invasividad de los tumores malignos. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) tienen efectos complejos que incluyen degradación de la matriz extracelular, crecimiento, invasión, metástasis y angiogénesis. El marimastat mostró resultados promisorios en pacientes con cáncer de páncreas en estadio avanzado, con supervivencia mediana a un año similar a la gemcitabina (20%), con buena tolerabilidad.

### Inhibición de la ciclooxigenasa 2

La ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima clave del metabolismo del ácido araquidónico, contribuye con el crecimiento del cáncer de páncreas. Se observó sobreexpresión de COX-2 en diferentes líneas celulares y en tumores de seres humanos. Sin embargo, los estudios clínicos mostraron efectos modestos.

### Inhibidores de la farnesil transferasa

En la mayoría de los cánceres de páncreas, el protooncogén K-ras se halla activado (mutado) y contribuye al crecimiento continuo. La enzima clave en la síntesis de la proteína ras es la farnesil transferasa. Los estudios con agentes inhibidores de esta enzima muestran, sin embargo, resultados desalentadores.

### Otros inhibidores de transducción de señales y reguladores del ciclo celular

El bloqueo del ciclo celular en diferentes fases también puede ser un arma contra los tumores malignos. Ya que las vías de señalización activadas por RAS (RAF-MEK-ERK y PI3 quinasa-PDK1-AKT) pueden cooperar para promover el ciclo celular en células normales y carcinomatosas, estas vías también son blanco de la oncología moderna. Se obtuvieron resultados desalentadores con el inhibidor específico MEK1/MEK2 (CI-1040).

Si bien la función principal del NF-kappa B es regular las respuestas inmunitarias e inflamatorias, también desempeña un papel en la apoptosis y en el control de la proliferación celular. El NF-kappa B se encuentra sobreexpresado en el carcinoma de páncreas, por lo que se convirtió en un blanco potencial. La curcumina, un fotoquímico, inhibe la unión del NF-kappa B, reduce los productos génicos regulados por NF-kappa B como COX-2, interleuquina 8 (IL-8) y tiene actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de páncreas. Mostró buenos resultados en estudios en animales, por lo que podría ser candidato para investigaciones clínicas.

### Bloqueo hormonal

El cáncer de páncreas también es controlado por hormonas, con efectos estimulantes de la GH, insulina, colecistoquinina,

gastrina y neurotensina. Los oligonucleótidos de antigastrina resultaron en 88% de inhibición del crecimiento *in vitro* y en animales. La vacuna antigastrina 17 (G17DT) induce una respuesta inmunitaria y los anticuerpos neutralizan a la gastrina circulante. Los estudios de fase I y II mostraron una elevada proporción de respondedores en neoplasias malignas avanzadas, con efectos colaterales mínimos. Sin embargo, sólo 25% de los pacientes sobrevivieron 300 días. Hasta la fecha la terapia antigastrina para el cáncer de páncreas es desalentadora.

Los análogos de la somatostatina (octreotide, lanreotida) ejercen actividad antitumoral especialmente sobre los tumores positivos para el receptor de dicha hormona. Antagonizan la secreción de hormonas y factores de crecimiento, regulan el sistema inmunitario, inician la apoptosis e inhiben la angiogénesis tumoral. En 20% de los participantes de un estudio, la enfermedad estable se asoció con mejoría del estado general y reducción del dolor, pero aun las dosis extremas no mejoraron la supervivencia.

Sin embargo, sí resultó prometedora la combinación de tamoxifeno y octreotide, con supervivencia mediana de 12 meses y supervivencia a un año de 59%. Esta combinación mejoró la calidad de vida.

### Otras drogas

La talidomina inhibe la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa, por lo que puede ser de utilidad en el tratamiento de la caquexia asociada al cáncer. En contraste con placebo (-2.21 kg) se observó aumento de 0.37 kg con talidomina luego de 4 semanas sumado a un incremento de 1 cm<sup>3</sup> de la masa muscular del brazo.

### Conclusiones

Si bien la gemcitabina es la droga estándar en el tratamiento del cáncer de páncreas, la tasa de respuesta tumoral objetiva es baja. Los bloqueantes de moléculas específicas se emplean en forma regular y exitosa en diferentes enfermedades malignas. Algunos son efectivos como monoterapia mientras que la mayoría de los compuestos mejoran la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global sólo en combinación con citostáticos. Entre los inhibidores del EGFR, el cetuximab y el erlotinib parecen asociarse con estabilización de la enfermedad y leve prolongación de la vida, pero el gefitinib mostró toxicidad significativa. El bevacizumab, un inhibidor de la angiogénesis, es una droga potencialmente activa pero se asocia con efectos colaterales graves. Los resultados con inhibidores de MMP, de farnesil transferasa, de transducción de señales y con terapia antigastrina, son desalentadores. El papel de los inhibidores de la COX-2 es contradictorio. Según algunos informes, la combinación de octreotide y tamoxifeno resultó en aumento significativo de la supervivencia y mejoría de la calidad de vida.

En conclusión, el bloqueo de los EGFR parece ser el camino más prometedor, aunque las drogas actuales no son tan poderosas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92163](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92163)

## 5 - Carcinoma de Células Renales: Estado Actual y Terapias Emergentes

Nelson E, Evans C, Lara Jr. P

University of California, Sacramento, EE.UU.

[Renal Cell Carcinoma: Current Status and Emerging Therapies]

Cancer Treatment Reviews 33(3):299-313, May 2007

*Recientes estudios clínicos demostraron eficacia considerable con toxicidad aceptable de varios agentes biológicos en el carcinoma de células renales.*

El carcinoma de células renales (CCR) comprende un grupo histológicamente diverso de tumores sólidos que representan el 3% de todas las neoplasias en adultos. La incidencia de CCR

parece estar aumentando en los EE.UU y la mortalidad por dicha causa es probable que no haya disminuido sino que incluso podría hallarse en aumento.

### Patología

El subtipo histológico más frecuente es el CCR de células claras (CC): 80% del total. Se origina en el túbulo contorneado proximal y suele ser unilateral y unifocal. La incidencia del CCR de CC suele ser esporádica, excepto en raros casos de síndromes genéticos, como en la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL). Hasta 60% de los pacientes con cáncer esporádico tienen mutaciones en el cromosoma 3p que contiene el gen de VHL. La inactivación de un alelo normal por mecanismos epigenéticos puede explicar el resto de los casos de CCR de CC esporádico.

El segundo subtipo más frecuente es el CCR papilar, que se origina del túbulo contorneado distal (10% a 15%) y afecta predominantemente al sexo masculino (5:1). Si bien suele ser multifocal, el pronóstico es en general bueno en comparación con el CCR de CC. Si bien tiene menor probabilidad de metastatizar que el CCR de CC, las lesiones metastásicas del CCR papilar pueden tener peor pronóstico. Los tumores papilares pueden mostrar trisomía del cromosoma 7 y 17, aunque esto es menos común en el CCR papilar esporádico que cuando se asocia con síndromes genéticos. Existen 2 subtipos histológicos de los tumores papilares y el tipo 1 tiene mejor pronóstico que el 2. Los tumores tipo 2 son más diversos genéticamente.

El 5% de los CCR corresponde a los CCR cromóforos, que se originan del tipo B de células intercaladas del parénquima renal y que tienen crecimiento lento, metástasis infrecuentes y buen pronóstico con supervivencia a 5 años > 90%.

Los oncocitomas renales son tumores benignos que pueden ser confundidos con CCR en los estudios por imágenes.

El carcinoma del tubo colector y el carcinoma medular representan < 1% de los CCR y suelen ser bastante agresivos, con supervivencia a 5 años del 30%.

La diferenciación sarcomatoide puede afectar a cualquier subtipo de CCR. Tiene naturaleza agresiva, con supervivencia a 5 años del 20%.

### Etiología

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo de CCR mejor establecidos y se asocia con el 30% de los CCR. El humo del tabaco contiene carcinógenos y a esto se suma el efecto de la hipoxia.

Otro factor de riesgo para CCR es la obesidad, principalmente en mujeres, y podrían estar implicados los estrógenos, factores de crecimiento, la insulina, lípidos o vitamina D. Además, las toxinas lipofílicas pueden acumularse en el tejido adiposo. Otro factor podría ser la hipertensión.

Se ha sugerido el posible efecto de varios factores adicionales para CCR, que no han podido ser comprobados. El factor de riesgo principal para CCR puede ser la enfermedad renal terminal.

### Factores genéticos

#### Enfermedad de von Hippel-Lindau

Es una enfermedad autosómica dominante rara que comprende angiomas retinianos, hemangioblastomas del sistema nervioso central, feocromocitomas y CCR de CC. Los tumores renales suelen ser multicéntricos y se presentan a edades tempranas, pero tienen mejor pronóstico que los casos esporádicos de CCR de CC.

El gen de VHL se identificó en 3p25-26. La mutación somática o la inactivación epigenética del alelo restante conduce al fenotipo de la enfermedad. El 60% de los casos de CCR de CC esporádicos muestran mutaciones de una o ambas copias del gen VHL. La proteína codificada por este gen es un componente clave del complejo E3 ubiquitina ligasa, que promueve la degradación de HIF-alfa. Este se combina con HIF-beta y forma un complejo que transcribe varios genes en condiciones de hipoxia. Los factores resultantes implicados en la carcinogénesis incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa). La señalización paracrina por estos factores promueve la angiogénesis y proliferación.

### **Carcinoma renal de células claras familiar**

En varias familias se ha identificado otro síndrome hereditario que involucra al cromosoma 3p. Si bien la lesión primaria es la translocación entre los cromosomas 3p y 8p no relacionada con el gen VHL, el mecanismo de acción de esta mutación podría actuar a través de la mutación VHL o inactivación epigenética.

### **Esclerosis tuberosa**

Es un trastorno autosómico dominante provocado por mutaciones en el cromosoma 9q o 16p, los genes TSC1 y TSC2, respectivamente. Afecta a 1/10 000 personas y se manifiesta mediante hamartomas múltiples. El gen TSC1 codifica la proteína hamartina y el TSC2, la tuberina. Estas proteínas forman un complejo citoplasmático y parecen afectar las mismas vías. La tuberina puede aumentar la actividad GTPasa y regular a algunos miembros de la familia Ras. Las manifestaciones renales principales son los angiomiolipomas, que son grandes, bilaterales y con tendencia a la hemorragia, lo que convierte a la enfermedad renal en la segunda causa de muerte en estos pacientes, quienes pueden presentar riesgo aumentado de CCR de CC.

### **Síndromes familiares de células renales papilares**

Las mutaciones del protooncogén MET en el cromosoma 7q suelen ser responsables del CCR papilar familiar. Se hereda en forma autosómica dominante y suele asociarse con mal pronóstico. El MET es un receptor de membrana tirosina quinasa para el factor de crecimiento hepatocitario.

### **Síndrome de Birt-Hogg-Dubé**

Es una predisposición heredada en forma dominante para fibrofolículos benignos asociados con pólipos colónicos, quistes pulmonares y aumento de la incidencia (X7) de tumores renales. La base genética puede involucrar la mutación de la foliulina a nivel 17p11.2.

### **Leiomiomatosis uterina y cutánea múltiple**

Los pacientes con este síndrome poco común también presentan riesgo aumentado de CCR papilar. El gen implicado del cromosoma 1q codifica para una enzima del ciclo de Krebs. Se desconoce el mecanismo por el que esta proteína actúa como supresora tumoral.

### **Presentación clínica**

La clásica tríada de presentación del CCR de dolor en flanco, hematuria y masa abdominal es infrecuente actualmente. Más de la mitad de los CCR se descubren en forma incidental en estudios por imágenes. En los pacientes sintomáticos, la hematuria es el síntoma más frecuente (50%) seguido de dolor y masa abdominal (40%). Otros síntomas no específicos comprenden: fatiga, pérdida de peso, fiebre, malestar y varicocele. El síndrome paraneoplásico puede deberse a citoquinas, en particular, interleuquina 6 (IL-6). Al momento del diagnóstico, el 45% de los pacientes presentan CCR localmente avanzado o metastásico (pulmón, tejidos blandos, hígado).

### **Diagnóstico**

Los pacientes con sospecha de lesión renal deben ser evaluados mediante examen físico, estudios de laboratorio, tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con contraste, radiografía o TC de tórax. En caso de sospecha de trombo de la vena cava debe realizarse una resonancia magnética nuclear para evaluar la extensión. El diagnóstico diferencial de masa renal es extenso (quistes, malformaciones vasculares, linfoma, sarcoma, tumor de Wilson, metástasis, etc.). En más del 90% de los casos los estudios por imágenes permiten identificar la naturaleza maligna de una lesión. Actualmente no existen marcadores tumorales séricos para el diagnóstico de CCR y la biopsia previa a la resección quirúrgica definitiva no suele estar indicada.

### **Estadificación**

La última actualización del sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* para CCR fue en 2002. El sistema TNM se encuentra en constante modificación para reflejar en forma más precisa la evolución clínica.

### **Pronóstico**

El CCR localizado suele asociarse con buen pronóstico. La supervivencia a 5 años es 91% a 100% para el estadio I, 74% a 96% para el II, 59% a 70% para el III y 16% a 32% para el IV. El grado tumoral avanzado y el índice de proliferación pueden empeorar el pronóstico.

### **Tratamiento**

#### **De enfermedad localizada**

El tratamiento principal del CCR es la resección quirúrgica. Actualmente se acepta la nefrectomía laparoscópica como equivalente de la nefrectomía radical abierta para el control local del CCR. En pacientes con síndromes genéticos que predisponen a CCR es importante maximizar la preservación renal mediante el empleo de nuevas técnicas mínimamente invasivas.

No se emplea en la actualidad la terapia adyuvante luego de la resección quirúrgica del CCR localizado.

#### **De enfermedad metastásica**

Los pacientes pueden clasificarse en 2 grupos según la enfermedad metastásica sea resecable o no.

En el primer grupo, la resección completa puede ofrecer supervivencia prolongada en un número limitado de pacientes. Los factores pronósticos de resultado positivo de la resección de metástasis incluyen < 6 metástasis pulmonares, metástasis hepáticas pequeñas, escisión completa, ausencia de compromiso ganglionar y buen estado general del paciente. En algunos sujetos, la resección de metástasis ofrece supervivencia prolongada y debe intentarse cuando sea posible. La nefrectomía citoreductora puede aumentar la eficacia de inmunoterapia en ciertos pacientes.

La radiación paliativa es apropiada para metástasis cerebrales y óseas. En comparación con otras neoplasias malignas, la quimioterapia es bastante poco efectiva para el CCR. La mayoría de los agentes evaluados mostraron tasas de respuesta < 10%. Un esquema prometedor incluye 5-fluorouracilo y gemcitabina.

#### **Terapia biológica**

El interferón (IFN) es un agente inmunomodulador ampliamente estudiado. Dos estudios iniciales con IFN-alfa, en comparación con vinblastina y megestrol, confirmaron su actividad en el CCR. Las tasas de respuesta oscilan entre 5% y 15%, pero la duración se limita a 6 meses. El IFN-alfa pegilado parece ser mejor tolerado que el no pegilado.

La pVHL promueve la degradación de HIF-alfa mediante la vía ubiquitina-proteasoma. En caso de hipoxia se modifica HIF-alfa de manera que la ubiquitina no puede unirse. La mutación de pVHL permite la activación de HIF-alfa, que se combina con HIF-beta para activar la transcripción de genes que ocurre en condiciones de hipoxia. La mutación VHL se asocia con sobreproducción de factores de crecimiento que promueven la angiogénesis, diferenciación, migración, proliferación y supervivencia. Las vías de señalización implicadas incluyen Raf/MEK/ERK y PI3K/AKT. Se han diseñado terapias biológicas que inhiben varios blancos a lo largo de estas vías.

Un importante regulador de la expresión de HIF-alfa es el blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), que es activado por factores de crecimiento que actúan a través de la vía PI3K/AKT. La rapamicina ha demostrado actividad preclínica contra varios cánceres mediante la inhibición de mTOR. Varios análogos se están evaluando en estudios clínicos, como temsirolimus, con resultados prometedores.

Como el CCR es muy vascularizado, las estrategias antiangiogénicas pueden ser útiles. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF, que mostró eficacia en un estudio de fase II.

Recientemente, la FDA aprobó 2 inhibidores de la multiquinasa para el tratamiento del CCR metastásico, el sorafenib y el sunitinib.

En conclusión, recientes estudios clínicos demostraron eficacia considerable con toxicidad aceptable de varios agentes biológicos para el CCR.

## 6 - Metanálisis de la Quimioterapia para el Cáncer Pancreático Localmente Avanzado y Metastásico

Sultana A, Smith C, Ghaneh P y colaboradores

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

[Meta-Analyses of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer]

Journal of Clinical Oncology 25(18):2607-2615, Jun 2007

*De acuerdo con el presente metanálisis, existen pruebas suficientes para apoyar el empleo de la quimioterapia en lugar de los cuidados paliativos, así como de los regímenes combinados basados en gemcitabina antes que la monoterapia con ese agente, para los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.*

El pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas (CP) es uno de los más desfavorables, en parte debido a que muchos casos se diagnostican cuando la enfermedad ha progresado localmente o presenta metástasis. En tales circunstancias, la monoterapia con gemcitabina constituye la opción farmacoterapéutica de primera elección y también representa el estándar con el cual se comparan los nuevos tratamientos. Como agente citotóxico único, la gemcitabina permite que entre el 16% y el 19% de los pacientes alcancen una supervivencia de 1 año y, aunque se han realizado numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados, no ha podido demostrarse la superioridad de ningún agente o esquema alternativo ni la de compuestos más novedosos, dirigidos contra blancos moleculares específicos.

Debido a que persiste la controversia respecto de diferentes aspectos de la quimioterapia, se han publicado varios metanálisis, metodología de análisis sumamente útil para comparar los resultados de distintos trabajos; no obstante, esas publicaciones presentaron algunos problemas metodológicos.

Los autores de este artículo se propusieron como objetivo principal revisar de manera sistemática la información publicada y no publicada, aportada por los ensayos clínicos aleatorizados y controlados referentes a todas las alternativas de quimioterapia investigadas hasta la fecha para el tratamiento del CP avanzado.

### Metodología del estudio

Los revisores realizaron una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, Oldmedline, CancerLit, Embase, ISI Web of Science y Science Citation Index, sin restricción temporal, para localizar todos los estudios pertinentes. También se examinaron los resúmenes de congresos y las referencias de los artículos y las revisiones identificados mediante la búsqueda bibliográfica. Se consideraron todos los trabajos en los cuales se hubieran comparado los siguientes esquemas terapéuticos: quimioterapia *versus* cuidados paliativos, monoterapia *versus* tratamiento combinado con fluorouracilo (FU), diferentes esquemas basados en un solo agente citotóxico, monoterapia con FU o gemcitabina, esta última sola o combinada con otros agentes, y quimioterapia regional *versus* sistémica.

De manera independiente, 2 revisores seleccionaron los trabajos a incluir en el presente metanálisis, calificaron su calidad metodológica de forma cualitativa y extrajeron los datos a analizar.

El principal criterio de valoración fue la supervivencia de los pacientes, definida como el lapso transcurrido entre la aleatorización en los estudios seleccionados y la muerte. Se utilizó una metodología para el análisis estadístico de los datos acerca del tiempo transcurrido hasta un evento más adecuado que en otras publicaciones; en base al logaritmo de la razón de riesgo y su varianza, extraídos de cada trabajo, se obtuvo un promedio ponderado por la inversa de la varianza cuyo valor se expresó como cociente de riesgo (CR), con intervalo de confianza (IC) del 95%. Además, se determinó la presencia de heterogeneidad entre los ensayos clínicos, acorde con modelos de efecto fijo o aleatorio, según correspondiera.

### Resultados

Los autores identificaron 113 trabajos potencialmente pertinentes en la literatura; 51 de ellos fueron seleccionados y 33 se incluyeron en el metanálisis. En total, se analizó la información referente a 9 970 pacientes.

Las siguientes comparaciones no pudieron incluirse en el metanálisis debido a la disparidad de los estudios, pero se comentan en la sección de discusión: monoterapia con diferentes agentes citotóxicos, gemcitabina sola o combinada con compuestos nuevos, monoterapia con gemcitabina o con nuevos quimioterápicos y quimioterapia regional *versus* sistémica.

### Quimioterapia versus los mejores cuidados paliativos

Se analizaron los datos correspondientes a 385 pacientes y se halló que la supervivencia global fue significativamente mayor en quienes recibieron quimioterapia, cuyo riesgo de muerte mostró una reducción del 36% (CR = 0.64 [valores < 1 indican ventaja a favor de la quimioterapia], IC del 95%: 0.42-0.98). Sin embargo, hubo notable heterogeneidad entre los trabajos.

### Monoterapia con FU versus tratamiento combinado basado en FU

Acorde con la información de 5 ensayos clínicos, que incluyeron 700 individuos, la supervivencia de los participantes tratados sólo con FU no difirió de modo notable de aquella de quienes recibieron quimioterapia combinada con FU (CR = 0.94 [valores < 1 indican superioridad del tratamiento combinado], IC del 95%: 0.82-1.08). Los trabajos analizados no presentaron heterogeneidad.

### Gemcitabina versus FU

No se halló ninguna ventaja significativa al comparar la supervivencia de los sujetos tratados con gemcitabina o FU solos según los hallazgos de 2 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 197 participantes (CR = 0.75 [valores < 1 señalan ventaja a favor de la gemcitabina], IC del 95%: 0.42-1.31). Los autores hallaron heterogeneidad importante entre los diferentes trabajos.

### Monoterapia con gemcitabina o tratamiento combinado basado en ésta

La información aportada por 14 estudios (n = 4 060) reveló una reducción del 9% en el riesgo de muerte al emplear la quimioterapia combinada que incluía gemcitabina (CR = 0.91 [cifras < 1 corresponden a mejor supervivencia para los pacientes tratados con el régimen de múltiples fármacos], IC del 95%: 0.85-0.97), sin pruebas de heterogeneidad entre los trabajos.

Los revisores compararon la supervivencia de los individuos según los agentes citotóxicos con los que se asoció la gemcitabina (derivados de platino, FU, irinotecán o capecitabina) y hallaron resultados más favorables cuando se emplearon compuestos derivados del platino (3 ensayos clínicos, 1 077 sujetos, CR = 0.85) o capecitabina (3 estudios, 935 pacientes, CR = 0.83).

### Discusión

Las primeras revisiones sobre el tratamiento para el CP avanzado no lograron conclusiones definitivas, excepto la falta de utilidad de la quimioterapia paliativa. Más recientemente, un metanálisis publicado en 2003, que evaluó los datos sobre 3 892 individuos, halló que el tratamiento basado en FU era superior a los cuidados paliativos y que la gemcitabina prolongaba más la supervivencia de los pacientes que un agente más nuevo. Otro metanálisis, publicado por Cochrane, evaluó la mediana de la supervivencia y la tasa de supervivencia al año (datos presentados como *odds ratio*), en las personas con CP tratadas con quimioterapia o radioterapia; halló reducción de la mortalidad al indicar quimioterapia, en comparación con los cuidados paliativos, pero no hubo diferencias significativas entre los



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

sujetos tratados con FU o gemcitabina solos o combinados, o con gemcitabina u otro agente único.

El presente trabajo examinó 51 estudios, en los cuales 9 970 participantes fueron asignados de modo aleatorio a diversos regímenes de quimioterapia, y la información acerca de 33 ensayos (n = 6 026) resultó adecuada para realizar los análisis propuestos, por lo que sus autores mencionan que constituye el metanálisis de mayor tamaño hasta la fecha. Mencionan también que la metodología empleada fue más apropiada que en las publicaciones anteriores, dado que la supervivencia de los individuos con CP es de aproximadamente 6 meses y el cálculo de tasas de supervivencia al año implica la posibilidad de inexactitud.

Una de las conclusiones fue la superioridad de la quimioterapia sobre los cuidados paliativos, en concordancia con publicaciones previas. No obstante, la interpretación de los resultados debe ser cautelosa debido a la heterogeneidad entre los trabajos analizados.

Como dato de interés, los revisores comentan que la quimioterapia combinada basada en FU no prolongó la supervivencia de los enfermos, dato similar al informado por los otros metanálisis publicados recientemente. Tampoco se corroboró ventaja significativa alguna a favor de la gemcitabina, en comparación con el FU, aunque las diferencias en los regímenes de administración del FU y en los criterios de selección de los pacientes en los trabajos analizados pudieron afectar estos resultados.

Por otra parte, los sujetos tratados con esquemas de múltiples fármacos basados en gemcitabina mostraron mejor supervivencia que los que recibieron dicho agente como monoterapia; este hallazgo concuerda con algunas publicaciones previas y difiere de otras tantas, pero posee las ventajas de incluir mayor número de estudios, todos los cuales fueron realizados dentro de los últimos 5 años, sin pruebas de heterogeneidad entre ellos.

El análisis de los subgrupos de pacientes tratados con regímenes combinados que incluían gemcitabina reveló mayor supervivencia para los enfermos que recibieron un compuesto derivado del platino o capecitabina, respecto del empleo de FU o irinotecán. El metanálisis Cochrane comprobó también ventajas a favor de los esquemas de gemcitabina asociada con agentes derivados del platino.

Los datos referentes a la comparación entre la gemcitabina y fármacos más nuevos, dirigidos contra blancos moleculares específicos, no se incluyeron en el metanálisis por considerarse poco válida la interpretación de los resultados, dada la escasez de información hasta la fecha. Se aguarda la conclusión de numerosos ensayos clínicos en curso en los que se examina la utilidad de ciertos anticuerpos monoclonales, como el erlotinib, el cetuximab y el bevacizumab.

## Conclusiones

El presente metanálisis halló pruebas para afirmar que la supervivencia de los pacientes con CP avanzado es más prolongada cuando se indica quimioterapia en lugar de cuidados paliativos, y también cuando se administran regímenes combinados que incluyen gemcitabina en comparación con este fármaco como agente único; además, el análisis de subgrupos de pacientes brinda apoyo al empleo de esquemas que asocian gemcitabina con compuestos derivados del platino o capecitabina, por sobre la combinación con FU o irinotecán. Por el contrario, no hubo pruebas suficientes para demostrar que la supervivencia de los enfermos sea superior al usar quimioterapia basada en FU en lugar de monoterapia con ese fármaco, y se aguardan los resultados de estudios en curso acerca de nuevos compuestos dirigidos contra blancos moleculares específicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92005](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92005)

## 7 - Estudio de Fase II de Gemcitabina y Cisplatino para los Pacientes con Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas Avanzado, sin Tratamiento Previo: Southwest Oncology Group Study 9718

Hesketh P, Chansky K, Gandara D y colaboradores

Caritas St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Boston; Southwest Oncology Group Statistical Center, Seattle; University of California, Davis, EE.UU.

[Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Previously Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: Southwest Oncology Group Study 9718]

Journal of Thoracic Oncology 2(5):440-444, May 2007

*Este estudio analizó la eficacia antineoplásica de la combinación de gemcitabina y cisplatino en pacientes con estadios avanzados de cáncer de pulmón de células pequeñas y demostró que ese esquema no ofrece ventajas sobre otros regímenes combinados actualmente en uso.*

Para los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), con estadios avanzados de la enfermedad (dos tercios de los casos), la quimioterapia resulta curativa en muy escasas ocasiones. Los regímenes con mayor actividad antineoplásica actualmente usados se basan en la combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido o irinotecán.

La gemcitabina constituye un nuevo análogo de nucleósido cuyo principal efecto se debe a la inhibición de la polimerización del ADN. Los resultados alentadores observados con su empleo en otras neoplasias, así como la demostración de actividad *in vitro* sobre poblaciones celulares de CPCP estimularon la realización de un ensayo clínico de fase II por parte del *National Cancer Institute of Canada*; 29 pacientes con CPCP en etapa avanzada, que nunca había recibido quimioterapia, recibieron tratamiento semanal en ciclos de 3 semanas consecutivas, repetidos cada 28 días, con gemcitabina en dosis de 1 000 mg/m<sup>2</sup> o 1 200 mg/m<sup>2</sup>. Dicho esquema fue bien tolerado por los participantes, 27% de los cuales respondieron a su administración.

Se ha planteado que la asociación de gemcitabina con cisplatino podría resultar ventajosa debido a la posibilidad de sinergia entre los mecanismos de acción propios de cada agente y la ausencia de superposición de sus efectos tóxicos.

La presente publicación describe los resultados de un ensayo clínico multicéntrico de fase III, realizado por el *Southwest Oncology Group* (SWOG), cuyo objetivo fue examinar la eficacia de la gemcitabina combinada con el cisplatino para el tratamiento del CPCP en estadio avanzado, en pacientes sin quimioterapia previa.

### Pacientes y método

La población del estudio consistió en 88 individuos con diagnóstico de CPCP confirmado mediante exámenes histológico o citológico y extensión de la enfermedad más allá del hemitórax o de las regiones hiliar, mediastinal o supraclavicular, acorde con la estadificación mediante estudios por imágenes.

Los pacientes debían ser mayores de 18 años, obtener puntaje entre 0 y 2 en la escala de desempeño funcional, presentar valores de laboratorio dentro de los parámetros normales, no haber recibido nunca quimioterapia (se incluyeron los sujetos tratados anteriormente con cirugía o radioterapia) y, en caso de metástasis cerebrales, debía constatar ausencia de síntomas o tratamiento previo.

Los participantes recibieron 1 250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina, en infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo, y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, por igual vía, administrados durante 30 a 60 minutos el primer día del ciclo. Este esquema se repitió cada 21 días, hasta completar 6 ciclos o



**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,  
nuestro castellano la garantía.**

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**  
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tqa), Bangkok (Tal), Barcelona, Beer-Sheva (Isl), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Ar), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, Joao Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (Ia), Okayama (Jpn), París, Rosario, Santa Fe (Ar), Santiago de Chile, Umea (Sca), Washington.

[www.siic.info](http://www.siic.info)

detectarse progresión de la neoplasia. La dosificación de la gemcitabina se modificó según el recuento de leucocitos y plaquetas en sangre y se redujo de modo permanente al 25% en caso de observarse valores  $< 500/\mu\text{l}$  o  $10\ 000/\mu\text{l}$ , respectivamente, y también ante la necesidad de administrar factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos.

Los criterios de valoración evaluados incluyeron: la presencia de respuesta terapéutica, la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP, lapso entre la inclusión en el estudio y el avance de la neoplasia o la muerte del paciente) y la supervivencia general. Además, se controló la aparición de toxicidad y el estadio de la enfermedad a las 9 y a las 18 semanas de tratamiento, y cada 6 meses a partir de su finalización.

Los investigadores preestablecieron que el régimen de gemcitabina y cisplatino debía permitir a los enfermos alcanzar una supervivencia mediana de 13.5 meses para considerar promisorio ese esquema, mientras que un resultado  $< 9$  meses descartaría investigaciones adicionales.

### Resultados

Se analizaron los datos de 80 de los 88 pacientes incluidos. Su edad promedio fue 61 años (intervalo de 38 a 78 años) y la mayoría mostró puntaje entre 0 y 1 en la escala de desempeño funcional. El 3% de la muestra había recibido tratamiento quirúrgico o radioterapia previa.

Se constató respuesta terapéutica en 42 individuos (53%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 41-64), en dos de los cuales (3%) fue completa. La progresión de la enfermedad o la muerte de los participantes ocurrió en 15 casos (19%); en 4 sujetos (5%) la neoplasia se mantuvo estable y no fue posible determinar la respuesta en 19 enfermos.

La SLP correspondió a 5 meses (IC del 95%: 4.2-5.9) y la mediana de la supervivencia general fue 8.8 meses (IC del 95%: 7.8-9.5). Las tasas de supervivencia al año y a los 2 años fueron 27.5% y 4%, respectivamente.

Respecto de la toxicidad de la quimioterapia, la neutropenia, la trombocitopenia y las náuseas fueron las reacciones adversas más frecuentes. Los efectos tóxicos de grados 3 o 4, notificados más habitualmente, correspondieron a neutropenia (21% para ambos casos), trombocitopenia (26% y 1%), leucopenia (16% y 1%), anemia (11%, toxicidad grado 3), náuseas (23%, grado 3), vómitos (14% y 1%) y fatiga (11%, grado 3). Dos participantes presentaron neutropenia febril, con recuperación completa, y otros dos fallecieron por causas relacionadas con el tratamiento (infección respiratoria).

Sólo 32 participantes (44% de la cohorte) completaron el protocolo de 6 ciclos de quimioterapia; el 25% de los sujetos interrumpió el tratamiento debido a la toxicidad, 24% lo hizo a causa de progresión de la neoplasia y, en otros casos, se informaron diversos motivos.

### Discusión y conclusión

A pesar de que se realiza considerable esfuerzo para mejorar los resultados de la quimioterapia para los pacientes con CPCP en estadio avanzado, mediante la investigación de diversos regímenes con varios agentes citotóxicos, administrados de modo consecutivo o alternante, entre otras opciones, no se ha logrado que la supervivencia de los enfermos mejore notablemente.

De acuerdo con sus autores, el presente ensayo clínico constituye el primero en evaluar la eficacia de la combinación de gemcitabina y cisplatino, como quimioterapia inicial, para tal población de individuos. Si bien este régimen resultó activo y su perfil de seguridad fue aceptable, la mediana de supervivencia de los participantes, 8.8 meses, no fue superior a la notificada en otros estudios de fase II; por lo tanto, los hallazgos de este trabajo no indican ninguna ventaja substancial de la combinación de cisplatino y gemcitabina sobre la del primer agente y etopósido.

Otros investigadores evaluaron la utilidad de la gemcitabina como terapia de segunda elección o en combinación con

carboplatino. El *Eastern Cooperative Oncology Group* realizó un estudio de fase II, en el cual un grupo de enfermos con CPCP y antecedente de fracaso terapéutico de la quimioterapia previa, recibió gemcitabina como último recurso; la tasa de respuesta fue 11.9% y la mediana de la supervivencia general fue 7.1 meses. Otro trabajo posterior, que exploró la administración de gemcitabina y carboplatino, informó tasa de respuesta de 43% y una mediana de supervivencia de 9.2 meses.

Por otra parte, la asociación de la gemcitabina con múltiples agentes citotóxicos, como etopósido y cisplatino, no logró aumentar la actividad antineoplásica del primero y, en cambio, resultó en mayor toxicidad.

En conclusión, los hallazgos de este ensayo clínico de fase III muestran que la asociación de gemcitabina y cisplatino no ofrece ninguna ventaja adicional sobre los regímenes combinados actualmente en uso, en términos de la tasa de respuesta y la supervivencia, para las personas con CPCP en estadio avanzado. Los autores mencionan que no existen pruebas para sustentar investigaciones adicionales de esa indicación, y sugieren el diseño de estrategias terapéuticas basadas en el conocimiento de la biología molecular del CPCP.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/92597](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/92597)



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades distinguidas

*Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.*

### 8 - La Quimioterapia Combinada de Paclitaxel y Gemcitabina es Activa en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Wozniak A, Belzer K, Kraut M y colaboradores

**Clinical Lung Cancer** 8(5):313-318, Mar 2007

El cáncer de pulmón tiene una alta prevalencia en los Estados Unidos. Lamentablemente la mayoría de los pacientes descubren su enfermedad cuando se encuentra localmente avanzada o con metástasis. Si bien la quimioterapia tradicional ha consistido en agentes basados en platino, últimamente se han probado nuevas drogas como los taxanos, la gemcitabina y la vinorelbina, en combinación con agentes de platino. La supervivencia al año con estos esquemas es de alrededor del 30% al 40%. Sin embargo, la toxicidad y la pérdida de calidad de vida siguen constituyendo problemas para estos pacientes. Para subsanarlo, una de las estrategias consistió en utilizar agentes no derivados del platino. El paclitaxel es un taxano que desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). La gemcitabina es un antimetabolito análogo del arabinósido de citosina. Ambas drogas tienen un muy buen perfil de toxicidad y de eficacia sobre el CPCNP. Se han desarrollado varios ensayos clínicos de fases I y II en los que se han evaluado diferentes esquemas de paclitaxel y gemcitabina combinados. En la mayoría de los casos la toxicidad limitante fue la neutropenia, que en algunos casos resultó grave. Un estudio previo de fase II utilizó dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel y 3 000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina cada 2 semanas, sin informar casos graves de neutropenia. El objetivo del presente ensayo clínico de fase II fue determinar la eficacia y la toxicidad de un esquema con paclitaxel y gemcitabina cada 2 semanas, con las dosis establecidas por el trabajo previamente mencionado, en pacientes con CPCNP.

Los individuos incluidos en el estudio tenían diagnóstico histológico de CPCNP con diseminación metastásica (grado IIIB) o con enfermedad persistente o recurrente después de una cirugía o radioterapia. Se incorporaron pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente o aquellos que habían recibido 1 ciclo que no incluyera paclitaxel o gemcitabina si habían transcurrido 4 semanas o más desde su finalización. Otros criterios de inclusión se relacionaron con la función adecuada de la médula ósea, hígado y riñones. También se incluyeron aquellos pacientes con metástasis cerebrales estables.

El plan terapéutico incluyó paclitaxel en una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> administrado durante 3 horas y a continuación gemcitabina en una dosis de 3 000 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos; este esquema se administró el día 1 de cada ciclo de 2 semanas. El régimen se continuó hasta que la enfermedad progresó o la toxicidad fue inaceptable, y en aquellos casos en que se produjo la respuesta completa (RC) se continuó por 4 ciclos más y se suspendió la medicación. Los pacientes recibieron antes del paclitaxel los siguientes medicamentos: antieméticos, esteroides, bloqueantes H<sub>2</sub> y difenhidramina.

El día 1 del tratamiento, en cada ciclo, se le realizó a cada paciente un análisis de sangre. En caso de toxicidad (neutropenia o plaquetopenia) las dosis se redujeron. Pero en aquellos casos en los que el recuento de neutrófilos fue menor de 1 000/mm<sup>3</sup> o el de plaquetas menor de 70 000/mm<sup>3</sup> se interrumpió el tratamiento.

Al inicio del primer ciclo se realizó un examen físico, un análisis completo de sangre, bioquímico, hepatograma y radiografías o tomografías. El seguimiento del paciente se realizó cada 8 semanas. Para la categorización de la respuesta se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de Salud, que define la

RC como la total ausencia de enfermedad, la respuesta parcial (RP) como la reducción del 50% de sus manifestaciones y la enfermedad progresiva (EP) como un avance del 50% de la suma de manifestaciones de la patología. La enfermedad estable (EE) se consideró en aquellos casos en que no hubo ningún cambio del estado del paciente.

Se realizó el cálculo de los intervalos de confianza del 95% para las tasas de toxicidad y de respuesta, y los tiempos hasta la progresión y de supervivencia se analizaron con las curvas de Kaplan-Meier.

Fueron incluidos 45 pacientes entre diciembre de 1997 y marzo de 2001, de los cuales 31 no habían recibido quimioterapia con anterioridad. En lo que se refiere a la clasificación en estadios de la enfermedad, 84% se encontraban en el estadio IV. La mediana de la edad de los participantes fue de 61 años. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 4.5 años.

Con respecto a la eficacia del tratamiento, se evaluó en aquellos pacientes que cumplieron 2 o más ciclos; por lo tanto, se retiraron del análisis 7 participantes, de los cuales 4 recibieron 1 ciclo y los restantes 3 murieron antes de recibir la quimioterapia. En los 38 pacientes restantes la tasa de respuesta fue del 32%. De los 45 sujetos incluidos, considerando el principio de intención de tratar, 27% tuvieron una RP, 24% EE, 33% EP, 16% no evaluable y 0, RC.

La media del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 3.3 meses (mínimo de 1.8 y máximo de 6.8 meses), el 100% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad a los 20 meses de seguimiento. La supervivencia media fue de 9.4 meses.

La intensidad de la dosis se evaluó en 34 pacientes que completaron 4 o más ciclos de quimioterapia, de los cuales 29 recibieron los primeros 4 ciclos con las dosis completas establecidas en el protocolo.

En cuanto a la toxicidad analizada en los 42 pacientes, se informaron 4 episodios de neutropenia grado 3, y 1 de grado 4; pero no se registraron episodios de neutropenia febril. En 2 pacientes se manifestaron reacciones de hipersensibilidad. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. En resumen, la toxicidad más frecuente fue la hematológica, pero no se modificó la dosis hasta que alcanzó el grado 3 o 4. Otras toxicidades informadas fueron pérdida de peso, fatiga, neuropatía y mucositis.

Los tratamientos habituales para el CPCNP avanzado y con metástasis incluyen drogas derivadas del platino, pero la toxicidad es elevada. Por ello, se están desarrollando nuevos estudios que combinen otras drogas para lograr un buen perfil de tratamiento, pero con menor toxicidad. Es así que el paclitaxel y la gemcitabina se han utilizado como agentes únicos y han demostrado tener una menor toxicidad con un mejor perfil de eficacia. En un estudio de fase II en 54 pacientes que utilizó un esquema basado en su administración en los días 1 y 8, los autores informaron 15.2% de casos de neutropenia grado 3/4 y 2.2% de neutropenia febril. La supervivencia media fue de 51 semanas y al año resultó del 48%.

Los autores de este estudio de fase II se han basado en un esquema de administración informado en un trabajo previo de fase I. El esquema incluyó paclitaxel en una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina en una dosis de 3 000 mg/m<sup>2</sup>, en ciclos de 2 semanas. La supervivencia media fue de 9.4 meses y al año del 38%, datos comparables a aquellos informados con otros esquemas de quimioterapia.

Los resultados preliminares del estudio *Alpha Oncology*, que incluyó más de 900 pacientes tratados con gemcitabina más carboplatino o paclitaxel versus carboplatino con paclitaxel, informan una actividad similar de los esquemas analizados, con una incidencia de toxicidad semejante y una media de supervivencia de 7.6 a 8.4 meses.

Los autores concluyen que la combinación de gemcitabina y paclitaxel es un régimen quimioterápico adecuado para incluir en estudios posteriores en comparación o combinación con otras drogas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91878](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91878)

## 9 - Nuevas Drogas y Modalidades Terapéuticas para los Pacientes con Carcinoma de Células Transicionales Avanzado

Perabo F, Müller S

*Annals of Oncology* 18(5):835-843, May 2007

En Europa el cáncer de vejiga es el cuarto en frecuencia entre los hombres y es responsable de alrededor de 49 000 muertes por año. En la mayor parte de los pacientes, con invasión o metástasis, la cura resulta imposible. Los tratamientos estandarizados tanto en Europa como en Norteamérica consisten en cistectomía radical con reconstrucción de la vía urinaria y quimioterapia, que puede administrarse antes o después de la cirugía. Uno de los problemas a los que se enfrentan los oncólogos es que las metástasis del carcinoma de células transicionales son moderadamente sensibles a la quimioterapia. Los esquemas combinados de quimioterapia se consideraron estándares porque se ha informado en varios trabajos que son superiores a los esquemas de una sola droga. Es así que tradicionalmente se suele utilizar metrotexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (M-VAC), o cisplatino, metotrexato y vinblastina. Las tasas de respuesta al tratamiento se encuentran entre 39% y 65%, mientras que la respuesta completa sólo se alcanza en el 15% al 25% de los pacientes. El tiempo de supervivencia es de hasta 16 meses.

Un trabajo comparó el esquema M-VAC con una combinación de cisplatino y gemcitabina; aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la supervivencia, el esquema de gemcitabina y cisplatino otorgó una mejor calidad de vida a los pacientes. En otro trabajo a largo plazo tampoco se hallaron diferencias en la supervivencia de los pacientes asignados a cada uno de los dos esquemas. Sin embargo, habitualmente se utiliza el esquema M-VAC como tratamiento de primera línea y el de gemcitabina y cisplatino como segunda línea. Los factores pronósticos de mejoría en la supervivencia global identificados fueron un valor superior a 70 en la escala de funcionamiento, MO en la clasificación de TNM, niveles séricos de fosfatasa alcalina normales o por debajo de éstos, el número de sitios con enfermedad y la ausencia de metástasis viscerales. En esta revisión los autores comentan las nuevas drogas y las terapias con blancos moleculares que se están desarrollando para este tipo de cáncer.

Habiendo quedado comprobada la eficacia de los compuestos de platino para el carcinoma de células transicionales, se están evaluando los nuevos compuestos de este grupo de drogas, como el oxaliplatino y el lobaplatino. El oxaliplatino ha demostrado una buena eficacia en varios estudios de fase II en tumores sólidos, y tiene menor incidencia de nefrotoxicidad y de mielosupresión que el cisplatino. En un estudio que combinó oxaliplatino con gemcitabina se informó una toxicidad considerable con un escaso resultado. Otro trabajo analizó los datos de este esquema administrado como terapia de primera línea en 13 pacientes que presentaban una depuración de creatinina mayor de 1 ml/s.

Los autores debieron reducir la dosis en un 25% en 2 pacientes, un sujeto falleció de un infarto agudo de miocardio, otro presentó neuropatía de grado 3 y la enfermedad progresó en 9 de ellos. El lobaplatino, por su parte, es un compuesto de platino de tercera generación que se encuentra aún en evaluación.

Si bien los primeros trabajos con nitrato de galio mostraron resultados alentadores en los pacientes con carcinoma de células transicionales avanzado, la droga se utiliza en el tratamiento de la hipocalcemia relacionada con cáncer y no como quimioterápico. El nitrato de galio se une a la transferrina y a los receptores de transferrina e inhibe la reductasa; también activa caspasas con la consecuente inducción de apoptosis a través de la vía mitocondrial. Un estudio de fase II que utilizó nitrato de galio con fluorouracilo cada 28 días en comparación con el esquema M-VAC demostró que no hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la tasa de supervivencia; sin embargo, el nitrato de galio se asoció con una mayor toxicidad.

La ifosfamida es un agente alquilante con una actividad moderada en este tipo de cáncer. En un trabajo se evaluó esta droga como único agente en pacientes cuya enfermedad progresó a pesar de haber recibido quimioterapia, y se informó que 5 sujetos de 56 incluidos en el estudio tuvieron una respuesta completa y que 6 mostraron una remisión parcial. Sin embargo, la droga presenta toxicidad neurológica, gástrica, renal y hematológica, lo cual preocupa a los oncólogos y frena los estudios clínicos.

El piritrexim es un antimetabolito de segunda generación que se administra por vía oral y posee una biodisponibilidad aproximada del 75%. En diversos estudios esta droga ha demostrado que tiene baja actividad contra el carcinoma de células transicionales, y además presentó una toxicidad importante. El pemetrexed, por su parte, mostró una actividad antitumoral alta en estudios de fase II con pacientes que tenían diferentes tumores sólidos. Esta droga puede combinarse con cisplatino y con gemcitabina. Entre los efectos adversos que presentaron los pacientes tratados con pemetrexed, la mielosupresión y la mucositis fueron los más frecuentes. En otro trabajo de fase II con pemetrexed como tratamiento de segunda línea se informó que el tiempo hasta la progresión fue de 2.4 meses y la supervivencia total de 10 meses aproximadamente. Al año del estudio el 35% de los participantes se encontraban vivos. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron los pacientes fueron fatiga, trombocitopenia e hipertensión. Otro estudio agregó otros efectos adversos como anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, sepsis, elevación de los niveles de enzimas hepáticas, disnea, y en un paciente se produjo muerte por toxicidad. Esta droga se encuentra en proceso de evaluación clínica.

La vinflunina es un alcaloide de la vinca semisintético que tiene actividad antitumoral en un modelo animal de carcinoma de células transicionales. Esta droga tiene dos inconvenientes, es difícil de definir la dosis adecuada, por un lado, pero además tiene una toxicidad considerable.

Los inhibidores de la farnesiltransferasa, como el lonafarnib, inhiben dicha enzima, necesaria para la transducción a través de proteínas G de señales al núcleo. El lonafarnib ha mostrado un efecto antitumoral tanto en modelos animales como en ensayos clínicos. Se realizó un estudio clínico de fase II con esta droga en 19 sujetos con carcinoma de células transicionales. Entre los efectos tóxicos informados por los pacientes se incluyó fatiga, anorexia, náuseas, confusión, deshidratación, debilidad muscular, depresión, cefaleas y disnea. Debido a la toxicidad 5 sujetos debieron abandonar el protocolo del estudio.

Otros dos agentes dirigidos a blancos moleculares son el R115777 y el SCH66336, pero también se hallan en fase experimental, si bien los estudios preliminares indican que tienen menor toxicidad que el lonafarnib.

La ribozima tiene la propiedad de unirse al receptor del factor de crecimiento endotelial. En un estudio que combinó esta droga con paclitaxel y carboplatino, los efectos tóxicos descritos fueron neutropenia grave, trombocitopenia, dolor, anemia y fatiga. Los autores de este trabajo concluyen que se requieren estudios de seguridad y eficacia para esta droga en combinación con otras.

Los inhibidores de la histona desacetilasa, como el CI-994, representan una nueva forma de frenar las células tumorales, porque requieren esta enzima para poder replicar su ADN y regular la expresión de algunos genes. Se están probando

diferentes regímenes de esta droga en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Por último, cabe mencionar los anticuerpos monoclonales, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico y los inhibidores de la tirosina quinasa. Ambas drogas se están evaluando en estudios de fase II también en combinación con otras como gemcitabina, cisplatino y gefitinib.

Los autores concluyen que el tratamiento primario para el carcinoma de células transicionales de cualquier estadio es la extirpación quirúrgica completa del tumor primario con la prevención de la recurrencia. Para poder lograr un mayor número de pacientes con mejor supervivencia, pero además con buena calidad de vida, se ha desarrollado una nueva generación de drogas que están en su mayoría en estudios de fase II.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92004](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92004)

## 10 - La Supervivencia Asociada con la Combinación de Gemcitabina e Irinotecán es Baja

Akerley W, McCoy J, Gandara D y colaboradores

*Journal of Thoracic Oncology* 2(6):526-530, Jun 2007

En el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), la tasa de respuesta inicial al régimen estándar de quimioterapia, basado en la combinación de cisplatino y etopósido, puede alcanzar hasta el 90%; no obstante, los pacientes que presentan recidiva de la lesión o cuya enfermedad se encuentra en estadios avanzados, presentan habitualmente resistencia a la quimioterapia. Para evitar esta complicación se ha sugerido el empleo de múltiples agentes, en forma secuencial o simultánea, con el consiguiente riesgo de superposición de los efectos tóxicos de cada uno de ellos o de inducción de resistencia no cruzada.

La gemcitabina y el irinotecán fueron probados como compuestos alternativos, con mayor potencial citotóxico y carentes de toxicidad aditiva. Empleados como agentes únicos, se hallaron tasas de respuesta clínica en 27% y 50%, y en 14% y 47% de los enfermos con CPCP sin tratamiento anterior o que habían recibido quimioterapia previa, respectivamente. Cuando se indican combinados, no es necesario realizar ajuste de la dosis de ninguno de estos agentes, que resultan bien tolerados; además, se demostró que tienen un efecto sinérgico sobre cultivos de células de cáncer de mama o de pulmón.

En el presente ensayo clínico (SWOG 0119), de fase II, los investigadores se propusieron determinar la eficacia y la seguridad de la asociación de gemcitabina e irinotecán para los pacientes con CPCP en estadio avanzado que no recibieron quimioterapia previa.

Participaron del estudio 84 individuos, cuyos criterios de selección incluyeron: 1) diagnóstico histológico de CPCP, 2) estadio avanzado de la enfermedad (extensión a regiones distantes, que no pudieran incluirse en una sola sonda de radioterapia), 3) afección estadificable o no, 4) ausencia de exposición anterior a agentes citotóxicos, 5) puntuación de desempeño funcional en la escala de Zubrod entre 0 y 2, 6) recuento de leucocitos  $> 1\ 500/\mu\text{l}$  y de plaquetas  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ , 7) niveles de transaminasas hepáticas 2.5 veces inferiores a los considerados normales y 8) bilirrubinemia total 1.25 veces inferior al valor normal.

Antes de la inclusión en el ensayo, todos los participantes fueron evaluados mediante estudios por imágenes (tomografía computarizada de tórax, abdomen y encéfalo). Los pacientes con metástasis cerebrales sin síntomas, o aquellos previamente tratados con radioterapia y que no requerían corticosteroides, pudieron participar de esta investigación.

El régimen de tratamiento consistió en la administración de  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  de gemcitabina, junto con  $100\ \text{mg}/\text{m}^2$  de

irinotecán, por vía intravenosa, los días 1 y 8 de ciclos de 21 días, indicados hasta un máximo de 6 veces. Los investigadores adecuaron la dosis de ambos compuestos de acuerdo con los valores del hemograma (recuento de leucocitos y plaquetas) e interrumpieron el tratamiento en caso de persistencia de la neutropenia durante más de 3 semanas; también se procedió a reducir la dosis o a suspender el empleo del irinotecán en caso de diarrea de grado 2 o 3, sin mejoría al indicar loperamida. Otras reacciones tóxicas de grado significativo se tuvieron en cuenta para ajustar la dosificación.

La respuesta terapéutica se evaluó cada 2 cursos de quimioterapia, y el tratamiento fue interrumpido ante pruebas de progresión de la enfermedad. Al finalizar el protocolo del ensayo clínico, los pacientes recibieron seguimiento cada 3 meses para definir la supervivencia y la necesidad de recibir nuevamente agentes citotóxicos.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global de los participantes, en comparación con la descrita al utilizar la combinación de etopósido y cisplatino (9.5 meses). Se calculó que resultaría significativa la supervivencia promedio superior a los 13.5 meses. También se examinó la supervivencia sin progresión de la enfermedad (lapso entre el ingreso en el estudio y el avance de la lesión o el óbito) y la respuesta clínica, definida acorde los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Entre enero de 2002 y febrero de 2003, 84 enfermos (39 varones y 45 mujeres), con edad promedio de 64 años (intervalo 42-85), fueron incluidos en esta investigación. La puntuación de desempeño funcional en la vida cotidiana se encontró entre 0 y 1 en 84% de ellos y correspondió a 2 en los demás.

El 33% de los participantes (28 individuos) recibió los 6 ciclos de quimioterapia combinada. La principal razón para la suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (37 pacientes, 44% de la muestra), seguida del fallecimiento (6 casos, 7%), negativa a continuar la terapia, aparición de linfoma y otras. En promedio, los enfermos recibieron 4 cursos de tratamiento.

Respecto de la seguridad de la combinación, se notificaron 6 muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento, debidas a aneurisma, infarto de miocardio, trombosis, arritmia, hipotensión y otra que ocurrió 30 días después de finalizar el ciclo de quimioterapia.

Los efectos tóxicos de mayor gravedad (grados 3 y 4) correspondieron a neutropenia (26%), leucopenia (12%), anemia (10%) y trombocitopenia (8%). El 57% de los participantes presentó diarrea (grado 4 en el 1% de los casos y grado 3, en 17% de la muestra). La disnea fue la única otra reacción adversa de intensidad grave (grado 3 o 4) presente en más del 10% de los individuos.

La respuesta se evaluó en el 83% de los enfermos; en ninguno de ellos fue completa, mientras que se la consideró parcial en 32% de los casos (intervalo de confianza [IC] del 95%: 22%-43%). La enfermedad permaneció estable en 19% de los pacientes y mostró avance en 32% de la población del estudio.

La supervivencia global promedio correspondió a 8.5 meses (IC del 95%: 7.0-9.8), y al año o a los 2 años posteriores, permanecían con vida el 26% y el 7% de los participantes, respectivamente. El promedio de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue 3.4 meses (IC del 95%: 2.4-3.9).

Según los análisis univariados, la elevación de los valores plasmáticos de la enzima láctico deshidrogenasa hepática y la presencia de múltiples lesiones metastásicas constituyeron los únicos factores de pronóstico desfavorable ( $p = 0.002$  y  $0.004$ , respectivamente, para la supervivencia global).

El seguimiento de los pacientes indicó que 50% de ellos requirió quimioterapia de último recurso, con etopósido combinado con cisplatino o carboplatino. Pudo establecerse que



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

el 75% de los participantes que habían recibido los 6 ciclos de quimioterapia durante el presente estudio, fueron tratados adicionalmente.

El propósito fundamental del presente ensayo clínico de fase II fue evaluar la supervivencia asociada con la administración combinada de gemcitabina e irinotecán, un régimen de quimioterapia sin etopósido ni compuestos de platino, en pacientes con CPCP avanzado. De acuerdo con sus hallazgos, la supervivencia global promedio de los participantes fue inferior a 9 meses, es decir, no alcanzó el objetivo predefinido de 13.5 meses, por consiguiente, en opinión de los investigadores, la combinación de gemcitabina e irinotecán no debería investigarse adicionalmente como tratamiento de primera elección para esa población de enfermos.

Aunque siempre dentro de valores inferiores a los esperados, se halló cierta discrepancia entre la tasa de respuesta (32%) y la supervivencia, tanto global como libre de progresión de la enfermedad (8.5 meses y 3.4 meses, respectivamente), para lo cual los investigadores no disponen de una explicación clara.

Una consideración importante, en ensayos como el presente, que incluyen pacientes sin tratamiento previo y con diagnóstico de neoplasias de rápido crecimiento, es la posibilidad de retrasar la administración de regímenes de quimioterapia alternativos, en espera de evaluar la respuesta a una nueva terapia en investigación. Es posible que algunos pacientes de la presente cohorte presentaran rápido avance del cáncer o deterioro del desempeño funcional, lo que explicaría el bajo porcentaje (50%) que recibió terapia de segunda elección. En estas circunstancias, es aconsejable diseñar ensayos clínicos prospectivos, donde los pacientes reciban quimioterapia alternativa sin demora, especialmente cuando los agentes convencionales pueden ser eficaces.

Se concluye que, de acuerdo con los hallazgos del presente ensayo clínico, no se dispone de pruebas para recomendar el empleo de la combinación de irinotecán y gemcitabina como régimen de primera elección para los individuos con CPCP en estadio avanzado. La investigación clínico-farmacológica debería centrarse en agentes que no presenten resistencia cruzada con el etopósido o los compuestos de platino, y con suficiente potencia para ser empleados como reemplazo de esquemas con eficacia probada para pacientes cuya enfermedad se caracteriza por rápida progresión. De este forma, se garantizaría la posibilidad de que los enfermos reciban tratamiento con agentes convencionales, ante su deterioro clínico o funcional.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92595](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92595)

## 11 - Evaluación del Tratamiento Combinado con Gemcitabina para el Cáncer de Páncreas

Haddock M, Swaminathan R, Alberts S y colaboradores

*Journal of Clinical Oncology* 25(18):2567-2572, Jun 2007

El cáncer de páncreas (CP) es una de las neoplasias con peor pronóstico, ya que la única alternativa terapéutica con posibilidades de curación, la cirugía, puede indicarse a menos del 10% de los enfermos, y sólo 20% de ellos alcanzan supervivencia de 5 años. Aunque las primeras pruebas de que la combinación de la radioterapia con agentes citotóxicos como el fluorouracilo podía mejorar el pronóstico de los individuos con enfermedad avanzada se obtuvieron hace más de 30 años, se ha realizado poca investigación al respecto y los resultados no han sido alentadores.

La gemcitabina es un análogo de nucleósido, cuyo efecto antineoplásico es mediado por inhibición de la síntesis de ADN, y es el único compuesto con mayor actividad que el fluorouracilo para el tratamiento del CP. Un ensayo clínico de fase III, comparativo entre ambos agentes, que incluyó sujetos con CP en estadio avanzado, demostró un cambio pequeño en la

supervivencia a favor de la gemcitabina. Además, se observaron otras ventajas clínicas de importancia, como la reducción del dolor, menor pérdida de peso y mejor desempeño funcional.

La demostración de sinergia en el efecto citotóxico al combinar este nuevo compuesto con la radioterapia, de acuerdo con estudios *in vitro*, promovió la investigación clínica de tal asociación. En los primeros trabajos, los pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal importante. Al constatarse que la actividad antineoplásica del fármaco persiste durante 48 horas, se sugirió su administración varias veces por semana, durante la aplicación de la radioterapia.

Por otra parte, se halló que la combinación de gemcitabina y cisplatino tiene mayor potencia citotóxica en cultivos de células de CP; además, no existe superposición entre sus efectos tóxicos. Los ensayos clínicos de fase I iniciales que examinaron la eficacia de la asociación de gemcitabina, cisplatino y radioterapia indicaron un pronóstico de supervivencia más favorable para los pacientes con CP con metástasis regionales, en quienes el perfil de seguridad del tratamiento fue aceptable.

El presente trabajo describe los hallazgos de un ensayo clínico de fase II cuyo principal objetivo fue evaluar la eficacia, la toxicidad y la repercusión sobre la calidad de vida de un régimen terapéutico combinado que incluyó la administración de gemcitabina, cisplatino y radioterapia en individuos con CP no resecable.

La población del estudio incluyó personas con diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas, histológicamente confirmado y no resecable, o sujetos con resección previa incompleta y presencia de masa tumoral importante. No se requirió la estadificación quirúrgica de la enfermedad, aunque los participantes fueron evaluados mediante tomografía computarizada de abdomen. Los criterios de selección incluyeron puntuación en la escala de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 y 1, recuento de neutrófilos en sangre > 1 500/ $\mu$ l y de plaquetas > 100 000/ $\mu$ l, función hepática dentro de parámetros normales y ausencia de cualquier modalidad de terapia antineoplásica previa.

El protocolo de tratamiento incluyó la aplicación de radioterapia en un campo inicial que abarcó el tumor y los ganglios linfáticos regionales (celiacos, mesentéricos y peripancreáticos), en dosis de 45 Gy dividida en 25 sesiones, seguida de una dosis adicional de 5.4 Gy fraccionada en 3 veces, sólo en un campo de refuerzo sobre la lesión principal. Se administraron 30 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina, mediante infusión intravenosa de 30 minutos, 2 veces por semana, durante las 3 primeras semanas de radioterapia, y 10 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, 1 hora después de la medicación anterior. Cuatro semanas después de la finalización de la radioterapia, los participantes recibieron 1 000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina, con igual modalidad de administración, pero 1 vez en la semana, durante 3 semanas consecutivas, seguidas de 1 semana de reposo farmacológico. En total, se indicaron 3 ciclos en el transcurso de 12 semanas.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de supervivencia de los pacientes a los 12 meses. Acorde con el modelo de Fleming, se consideraría significativa una tasa superior al 60% para que el tratamiento en investigación sea valorado como clínicamente trascendente y se justifiquen estudios adicionales.

Otros criterios de valoración secundarios incluyeron: tasa de eventos adversos (EA), supervivencia global, tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, tasa de respuesta y su duración, y la valoración de la calidad de vida de los pacientes. Para examinar esta última variable se utilizaron una escala de angustia relacionada con los síntomas y otra analógica visual, que comprendían aspectos funcionales, mentales, emocionales y sociales.

Entre octubre de 2001 y julio de 2003 fueron evaluados 47 individuos de ambos sexos, con diagnóstico de CP con metástasis regional y edad promedio de 68 años (intervalo 43-79). El estado funcional correspondió a la categoría 1 en 73% de ellos. En el 58% de los casos el examen histológico confirmó la extensión de la neoplasia a los ganglios linfáticos regionales.

En el momento del análisis de los datos, el 94% de los pacientes había fallecido. Para aquellos que permanecían con vida, el seguimiento del estudio se extendió entre 12.4 meses y 36 meses (mediana de 32.1 meses).

Respecto del criterio de valoración primario del trabajo, 19 participantes (40.4%) sobrevivieron al menos 12 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 28.6-57.2); este resultado no alcanzó el valor de significación del 60%, predeterminado por los investigadores.

La mediana de la supervivencia global fue 10.2 meses (IC 95%: 8.2-13) y la del tiempo hasta la progresión de la enfermedad correspondió a 7.3 meses (IC 95%: 5.7-8.2). La tasa confirmada de respuesta fue 8.5% (IC 95%: 2.4-20.4), referente a dos sujetos que mostraron respuesta parcial y otros dos con respuesta completa. La mediana de la duración de tal respuesta clínica fue de 13.4 meses (IC 95%: 6.3-36).

Se constató avance de la enfermedad en 45 de los 47 enfermos incluidos en este trabajo. De acuerdo con la información disponible, la neoplasia mostró extensión locorregional en 51% de los casos y a distancia en 73% de los enfermos.

El 54% de los participantes completó el protocolo de tratamiento del estudio. Durante la etapa de combinación de radioterapia y quimioterapia los pacientes recibieron el 83% de la dosis programada de gemcitabina y cisplatino; al término de la aplicación de la radioterapia, el 35% de los sujetos no recibió gemcitabina, y el porcentaje de la dosis administrada a los enfermos mostró una mediana de 58% y 21%, durante los ciclos 1 y 3, respectivamente.

En relación con la toxicidad del tratamiento combinado, 44 individuos (92%) presentaron al menos 1 EA de grado 3 o mayor, en 15 de los cuales (31%) fueron de grado 4 o superior. Un paciente sufrió melena de grado 5. La toxicidad hematológica fue la más frecuente, ya que se notificó leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en 63%, 46% y 42% de los participantes, respectivamente. Entre los demás EA, los más habituales fueron: dolor abdominal (27%), náuseas (23%), fatiga (23%), vómitos, anorexia y elevación de los valores plasmáticos de lactato deshidrogenasa (19%, para los tres últimos).

La valoración de la calidad de vida no reveló cambios de significación estadística entre el inicio y la finalización del tratamiento ( $p = 0.67$ ). La puntuación global en la escala de angustia relativa a los síntomas indicó cierta mejoría ( $p = 0.06$ ), que resultó más trascendente en algunos parámetros, tales como la frecuencia de dolor ( $p < 0.001$ ), el insomnio ( $p = 0.03$ ) y la perspectiva del enfermo ( $p < 0.01$ ).

Luego de que los estudios preclínicos aportaran pruebas sobre la sinergia en el efecto antineoplásico de la radioterapia combinada con agentes citotóxicos, y de éstos entre sí, varios estudios clínicos de fase I evaluaron su eficacia y seguridad clínica. El trabajo del *Eastern Cooperative Oncology Group*, que examinó la respuesta a la asociación de radioterapia con fluorouracilo y gemcitabina (1 vez por semana, en dosis entre 50 y 100 mg/m<sup>2</sup>) fue interrumpido debido a la frecuencia de los EA gastrointestinales, con ulceración mucosa y hemorragia. Otro estudio, del *North Central Cancer Treatment Group*, en el cual se empleó la combinación de 30 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina (2 veces a la semana) y 10 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino halló mejor tolerabilidad de ese esquema terapéutico, pero la dosificación del primer agente superior a 45 mg/m<sup>2</sup> se asoció con una frecuencia inaceptable de náuseas y vómitos.

A pesar de que el principal objetivo de los estudios sobre el tratamiento del CP es lograr prolongar la supervivencia de los pacientes, las cifras son aún similares a las ya conocidas: oscila entre 9 y 11 meses, hasta el 50% de los pacientes sobrevive durante 1 año y menos del 20% lo hace hasta los 2 años. Los hallazgos del ensayo clínico descrito en este trabajo muestran concordancia con esas estimaciones, ya que la mediana de la supervivencia de los participantes fue 10 meses y el 40.4% de los individuos se encontraban con vida a los 12 meses. Otros estudios de fase II informaron resultados similares al emplear radioterapia y quimioterapia combinadas. En el ensayo del *Cancer and Leucemia Group B*, en el cual los participantes recibieron radioterapia y gemcitabina (2 veces por semana),

seguidas de la administración del agente citotóxico durante 3 de 4 semanas, la supervivencia al año correspondió al 33%.

El régimen terapéutico indicado en el presente estudio fue adecuadamente tolerado; las tasas de toxicidad informadas fueron similares a las comunicadas habitualmente con el uso de radioterapia o de gemcitabina. Además, la evaluación de la calidad de vida de los enfermos no sugirió repercusión negativa del tratamiento, sino que, por el contrario, hubo una tendencia a la mejoría, especialmente en lo referente al dolor.

El régimen antineoplásico basado en la combinación de gemcitabina, cisplatino y radioterapia para los pacientes con CP con metástasis locorregionales fue adecuadamente tolerado y mejoró levemente la calidad de vida de los enfermos, pero no logró prolongar adicionalmente su supervivencia, que resultó similar a la habitualmente observada en tales circunstancias. Según los autores, la supervivencia de los pacientes no alcanzó el valor predeterminado de significación de 60%, acorde con un modelo teórico, de modo que no existe sustento para realizar estudios clínicos de fase III basados en la utilización de ese esquema terapéutico.

El enfoque de las futuras estrategias de tratamiento debería centrarse en la utilización de nuevos agentes citotóxicos alternativos, junto con la radioterapia, sobre la base del conocimiento más exhaustivo de la biología del cáncer de páncreas.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resic.php/92596](http://www.siicSalud.com/dato/resic.php/92596)

## 12 - Terapia de Rescate con Vinorelbina Oral y Gemcitabina para el Cáncer de Mama Avanzado Tratado Previamente con Antraciclinas y Taxanos

*Ardavanis A, Kountourakis P, Rigatos G y colaboradores*

*Anticancer Research* 27(4C):2989-2992, Jul 2007

El cáncer de mama avanzado aún es incurable a pesar del progreso logrado en las últimas décadas. El abordaje estándar actual incluye esquemas basados en taxanos y antraciclinas. Si bien la administración de agentes quimioterapéuticos y endocrinos ha mejorado variables de supervivencia como el tiempo hasta la progresión, el pronóstico sigue siendo malo para las pacientes con cáncer de mama avanzado, ya que ninguna monoterapia demostró prolongar la supervivencia en forma sustancial. Por tanto, el principal objetivo del tratamiento en la actualidad es paliativo, enfocado en mejorar la calidad de vida.

La gemcitabina es un antimetabolito con un mecanismo de acción particular: al incorporarse, inhibe la prolongación de las cadenas de ADN. También inhibe la ribonucleótido reductasa, enzima que sintetiza los desoxinucleótidos requeridos para la síntesis de ADN. La vinorelbina es un alcaloide semisintético de la vinca que actúa específicamente sobre el ciclo celular, bloqueando las células en mitosis mediante su capacidad de unirse en forma específica a la tubulina. Debido a su menor efecto sobre los microtúbulos axonales, es sustancialmente menos neurotóxica que los alcaloides naturales de la vinca. Los datos experimentales y clínicos en cáncer de pulmón sugieren un efecto aditivo de ambas drogas.

La gemcitabina como monoterapia presenta tasas de respuesta de un 20% en el cáncer de mama avanzado. La actividad de la vinorelbina es mayor, con tasas de respuesta de 35% a 41% en el tratamiento de primera línea y de 15% a 30% en el de segunda línea. La combinación de gemcitabina y vinorelbina intravenosa (IV) tuvo una tasa de respuesta de 22% a 54% en el cáncer de mama avanzado. La principal toxicidad de ambas drogas es hematológica.

Luego de la introducción de la vinorelbina oral se realizaron varios estudios para comparar las características de las formas orales e IV. La biodisponibilidad absoluta de la vinorelbina oral

(cápsulas blandas de gelatina) fue cercana al 40%. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y el perfil de seguridad fueron comparables por vía oral e IV y la variabilidad interindividual en la exposición a la droga también fue equivalente. Las dosis correspondientes establecidas entre la vinorelbina oral e IV fueron, respectivamente: 80 frente a 30 mg/m<sup>2</sup> y 60 frente a 25 mg/m<sup>2</sup>. Dado que la vinorelbina IV se asocia con reacciones venosas significativas, la flebitis local es frecuente y en ciertos casos impide completar el plan de quimioterapia o requiere la colocación de un acceso central e internación. En contraste, con la formulación oral de vinorelbina la toxicidad gastrointestinal es ligeramente superior, aunque leve, con vómitos, constipación, náuseas y diarrea.

Los autores realizaron un estudio para evaluar la actividad de la terapia combinada con gemcitabina y vinorelbina como terapia de rescate en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas previamente con quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

Los criterios de inclusión fueron: confirmación histológica de cáncer de mama avanzado, edad > 18 años, grado de actividad ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 a 2, expectativa de vida > 3 meses, adecuada reserva de médula ósea y función renal y hepática adecuada. Fueron excluidas las pacientes con neoplasia maligna secundaria.

Antes del ingreso, todas las pacientes fueron evaluadas mediante historia médica, examen físico, evaluación tumoral, electrocardiograma, recuento sanguíneo completo, análisis séricos, pruebas de función hepática y renal, marcadores tumorales séricos (CEA, CA 15.3). Antes de la administración de cada tratamiento y 7 a 10 días luego de su aplicación se realizó el recuento completo de células sanguíneas, electrolitos séricos y pruebas de función renal y hepática. La respuesta y la toxicidad se evaluaron mediante los criterios estándar de la OMS. El tiempo hasta la progresión y la supervivencia se midió desde el día de la primera dosis de quimioterapia.

El tratamiento comprendió 60 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina por vía oral y 1 000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina por vía IV, cada 2 semanas (en los días 1 y 15) de un ciclo de 28 días. En caso de mielotoxicidad, se realizaron ajustes de dosis y se pospuso el tratamiento de acuerdo con el recuento sanguíneo completo y la evaluación clínica. Las pacientes que presentaron progresión interrumpieron el tratamiento luego de al menos 3 cursos. Los pacientes con enfermedad o respuesta estable continuaron la terapia durante 6 ciclos (6 meses); la terapia a partir de entonces fue de acuerdo con la decisión del oncólogo. Durante el tratamiento, se realizó la evaluación tumoral cada 3 ciclos, y luego de la finalización del plan terapéutico, se realizó seguimiento cada 3 meses.

Fueron incluidos 31 pacientes con cáncer de mama avanzado entre 2004 y 2006. La mediana de la edad fue de 54 años. El 25.8% presentaban grado de actividad (ECOG) 0, el 45.16% grado 1 y el 29%, grado 3. Todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y 74% también habían recibido taxanos en el contexto de enfermedad metastásica y progresiva.

El 9.6% de las pacientes lograron respuesta completa y 25.8%, respuesta parcial. La respuesta fue aparentemente mayor en pacientes con metástasis pulmonares y en tejidos blandos y menor en pacientes con metástasis hepáticas. El 32% de las pacientes presentaron enfermedad estable y 32%, enfermedad progresiva. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 5.3 meses, en general, y de 8.6 meses en pacientes que respondieron. La mediana de la supervivencia global fue de 14 meses.

La toxicidad hematológica y no hematológica fue leve a moderada. La toxicidad más frecuente comprendió: leucopenia, náuseas y vómitos.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama reciben quimioterapia basada en antraciclinas/taxanos en el tratamiento adyuvante o de las metástasis. Por tanto, los esquemas administrados a pacientes con cáncer de mama avanzado pretratadas deberían contener drogas sin resistencia clínica cruzada completa con antraciclinas o taxanos.

También deberían tener bajo potencial tóxico y ausencia de resistencia cruzada entre ellas. Tanto la vinorelbina como la gemcitabina son activas como monoterapia en el cáncer de

mama y presentan las características previamente señaladas. Dado que la administración de vinorelbina y gemcitabina en cáncer de pulmón de células no pequeñas y en cáncer de vejiga en el día 8 parece aumentar la mielotoxicidad grado 3 y 4, más que mejorar la eficacia, con el consiguiente retraso en el tratamiento y reducción de dosis, los autores decidieron administrar ambas drogas cada 2 semanas. Además, en vista de la elevada incidencia de agotamiento de los accesos venosos en pacientes con cáncer de mama avanzado pretratado intensamente, los autores optaron sustituir la vinorelbina IV por vinorelbina oral en dosis equivalentes recomendadas para la terapia combinada (60 mg/m<sup>2</sup>).

Las tasas de respuesta con la combinación de ambas drogas por vía IV oscilan entre 22% y 54%. En el presente estudio la tasa de respuesta fue de 35.4% y la tasa de estabilización de la enfermedad, de 32%. Estas cifras son similares o mejores que los de los informes previos.

La combinación fue en general bien tolerada. La toxicidad fue leve, principalmente neutropenia. La toxicidad no hematológica fue mínima y transitoria. La formulación oral de vinorelbina es más conveniente que la formulación IV, con mucha menor toxicidad venosa.

Las formulaciones orales de las drogas contra el cáncer presentan varias ventajas sobre las drogas administradas por vía IV. No requieren acceso IV, por lo que se eliminan las reacciones en el sitio de inyección y la flebitis local. Además, ofrecen ventajas respecto de la calidad de vida y costos de salud.

Los autores concluyen que la terapia con gemcitabina y vinorelbina oral es una combinación activa bien tolerada que puede representar una opción de terapia de rescate confiable en pacientes con cáncer de mama sin respuesta a antraciclinas y taxanos. No obstante, los autores sugieren que la combinación de gemcitabina/vinorelbina oral con nuevos agentes puede mejorar aun más la evolución de pacientes con cáncer de mama avanzado.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/92591](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/92591)

### 13 - Terapia Adyuvante con un Esquema no Basado en Platino en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadios II y IIIA

Syrigos K, Konstantinou M, Roussos C y colaboradores

*Anticancer Research* 27(4C):2887-2892, Jul 2007

La resección quirúrgica completa es el tratamiento óptimo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) operable. No obstante, la supervivencia global a 5 años es de sólo 23% a 67%, dependiendo del tamaño del tumor primario y del compromiso ganglionar. La radioterapia posquirúrgica reduce la tasa de recurrencia local en la enfermedad en estadio IIIA pero tiene un efecto cuestionable en pacientes en estadios I y II. Más aun, se produce recidiva posquirúrgica en sitios distantes con una frecuencia 2 a 3 veces mayor que a nivel local. La quimioterapia (QT) sistémica adyuvante desempeña un papel establecido en el tratamiento de las neoplasias malignas, incluidos el cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Datos recientes parecen señalar que podría utilizarse en el CPCNP.

El *Internacional Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT) es el estudio aleatorizado de QT adyuvante de mayor envergadura. Dicho trabajo incluyó 1 867 pacientes con CPCNP estadio I, II o IIIA completamente reseccionado tratado con un esquema con 2 drogas basado en cisplatino. El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo con una reducción del 14% del riesgo de muerte y mejoría del 4% de la supervivencia global a 5 años. El *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) realizó un estudio aleatorizado de QT adyuvante en 344 pacientes en estadio IB con un esquema con paclitaxel y carboplatino. La rama

de QT presentó mejoría de la supervivencia a 4 años de 12%. La QT adyuvante basada en platino debería recomendarse luego de la resección completa en todos los pacientes con buen estado general. Sin embargo, se requiere investigación adicional para reducir la toxicidad y aumentar la adhesión al tratamiento.

Los autores realizaron un estudio preliminar de fase II para evaluar la tolerabilidad y actividad asociadas con la administración bisemanal de gemcitabina y docetaxel como tratamiento adyuvante en pacientes con CPCNP estadios II y IIIA completamente reseca.

Los participantes fueron pacientes < 75 años con CPCNP estadio II o IIIA reseca completamente por lobectomía o neumonectomía. Otros criterios de inclusión comprendieron: edad < 18 años, grado de actividad *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 o 1 y función hematológica, renal y hepática adecuada.

Fueron excluidos los pacientes con antecedente de otras neoplasias, de enfermedad cardíaca, con neuropatía periférica, trastornos psiquiátricos, infección grave activa, QT previa, radioterapia torácica previa, inmunoterapia dentro de los 5 años anteriores al ingreso al estudio, sujetos con estadio I, IIIB o IV de CPCNP y mujeres embarazadas o amamantando.

Los pacientes debían tener una evaluación completa con estadificación mediante radiografías, tomografía computarizada cerebral, de tórax, abdomen superior y centellograma óseo. Todas las radiografías se obtuvieron en el período de 6 semanas antes de la cirugía definitiva. Luego de ésta se realizaron pruebas de función pulmonar. Se recomendó la disección completa de los ganglios mediastinales o muestras ganglionares.

El estado tumoral se evaluó mediante *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). También se valoró la toxicidad. Luego de la finalización del estudio se realizó seguimiento respecto de la supervivencia y tolerancia cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y luego, anualmente. La evaluación de seguimiento comprendió la historia médica, el examen físico, pruebas de laboratorio de rutina y tomografía computarizada de tórax y abdomen. Se realizaron estudios óseos y cerebrales de acuerdo con la sintomatología.

El tratamiento comprendió la administración de gemcitabina y docetaxel en los días 1 y 14. Además, se administró en forma profiláctica factor estimulante de colonias. Los ciclos se repitieron cada 28 días. La medicación antiemética estándar incluyó ondansetrón. Todos los pacientes recibieron premedicación y posmedicación estándar con dexametasona oral. El tratamiento se continuó por un máximo de 3 ciclos (6 infusiones) en ausencia de progresión de la enfermedad y toxicidad inaceptable. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio recibió radioterapia posoperatoria antes o después de la finalización de la QT adyuvante.

En caso de neutropenia febril o grado 4, trombocitopenia o hepatotoxicidad inducidas por QT, se redujo un 25% la dosis de ambas drogas en ciclos posteriores. Además, en presencia de mialgias o artralgiás graves o neurotoxicidad periférica grado 3 se redujo 25% la dosis de docetaxel. No se permitió la elevación posterior de la dosis.

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

El criterio de valoración secundario fue la toxicidad aguda y tardía en los participantes. Todos los pacientes tratados fueron incluidos en el análisis. Quienes recibieron al menos un ciclo fueron evaluados respecto de la toxicidad. El tiempo hasta la progresión fue medido desde la fecha de inclusión hasta la primera prueba de progresión de la enfermedad.

Fueron incluidos en el estudio un total de 39 pacientes (35 de sexo masculino) con CPCNP tratados en un hospital de Atenas entre 2000 y 2002. Los participantes tenían una mediana de edad de 65 años (47 a 74 años). El 70% de los pacientes presentaba un nivel de actividad de 0, y el 30%, de 1. La mayoría se encontraba en estadio IIIA de la enfermedad (79%) y el 21% restante, en estadio II.

Se administraron un total de 97 ciclos a 39 pacientes, con una adhesión al tratamiento del 82.9%. Todos los pacientes fueron

incluidos en el seguimiento y en el análisis. Se requirió modificación de la dosis de docetaxel sólo en 2 sujetos debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió la terapia o fue excluido del estudio una vez iniciado.

Se observó neurotoxicidad grado 3 y alergia en 5.1% y 2.5% de los pacientes, respectivamente. En 74.3% de los participantes se informó neuropatía periférica grado 1 y 2. No se informó toxicidad grado 4. Los efectos tóxicos fueron en general leves a moderados.

Todos los participantes fueron incluidos en el análisis de efectividad y supervivencia. Ningún paciente interrumpió la terapia o abandonó el estudio. La mediana de seguimiento fue de 36.7 meses. La mediana de tiempo hasta la progresión resultó de 17 meses, con una mediana de supervivencia global de 21 meses. No presentaron correlación con la tasa de respuesta el subtipo histológico, el grado de diferenciación, grado de actividad ECOG y la exposición al tabaco. El análisis de los patrones de fracaso terapéutico mostró metástasis cerebrales en 15% de los pacientes, recurrencia intratorácica en 24% y metástasis sistémicas en 36%.

Durante décadas, el tratamiento estándar de pacientes con CPCNP operable ha sido la cirugía. La radioterapia posquirúrgica no ha demostrado beneficio en la supervivencia. Dado que las causas de muerte son principalmente las metástasis a distancia, los esfuerzos en mejorar la supervivencia global se han enfocado en la adición de QT antes y después de la cirugía.

La toxicidad significativa de los esquemas basados en platino ha determinado la escasa adhesión a esquemas terapéuticos cuando a los pacientes con mal estado general (grado de actividad ECOG > 1) o ancianos se los privó del tratamiento o se les retrasó más de 6 meses la QT posquirúrgica. Esto afectó el resultado del tratamiento adyuvante.

La introducción de nuevos agentes antineoplásicos como taxanos, gemcitabina y vinorelbina ha desafiado el papel predominante de los esquemas basados en platino en el tratamiento del CPCNP. Los estudios aleatorizados que evaluaron las combinaciones de estos agentes más nuevos han demostrado resultados similares, si no superiores, en pacientes con enfermedad inoperable respecto de la tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia a un año, supervivencia global y calidad de vida en comparación con esquemas basados en platino.

La gemcitabina ha mostrado un desempeño satisfactorio como tratamiento de primera línea en el CPCNP, sola o combinada. El docetaxel promueve el ensamblaje de microtúbulos y bloquea la mitosis en células en proliferación. Como monoterapia logró tasas de respuesta en pacientes con CPCNP de 26% a 54% en aquellos sin QT previa y de 7% a 10% en los sujetos refractarios/resistentes. Además tiene un perfil de toxicidad favorable.

En el presente estudio, los investigadores administraron dosis crecientes de ambas drogas en un esquema bisemanal. El esquema fue bien tolerado, con efectos tóxicos leves a moderados que no requirieron reducción de dosis o retraso de los ciclos. Sólo 2 pacientes presentaron neurotoxicidad grado III, sin toxicidad hematológica grado III o neumonitis intersticial difusa.

Los investigadores observaron una mediana de tiempo hasta la progresión de 17 meses y una mediana de supervivencia global de 21 meses, comparables con los resultados de estudios previos con cisplatino.

El principal patrón de recurrencia fue el de las metástasis a distancia más que intratorácicas.

Los autores concluyen que la administración bisemanal de docetaxel y gemcitabina es un esquema de QT seguro, bien tolerado y conveniente en pacientes con CPCNP estadios II y III completamente reseca, con una eficacia similar a la informada con otros esquemas.



## Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de las secciones *Expertos Invitados*, *Artículos distinguidos* y *Novedades distinguidas* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector *Respuestas Correctas*, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Indique cuál de los siguientes es un nuevo agente terapéutico con potencial valor en el tratamiento del carcinoma de células pequeñas (CCP) vesical:	A) Factor de necrosis tumoral beta. B) Docetaxel. C) Irinotecán. D) Interferón gamma.
2	¿Qué parámetros definen la sensibilidad parcial al platino del cáncer de ovario recurrente?	A) La histología tumoral y la citología peritoneal. B) La ausencia de respuesta a la quimioterapia de primera línea con cisplatino. C) Las recaídas a los 6-12 meses de finalizada la primera línea de tratamiento con platino. D) El número de localizaciones luego de terapia con paclitaxel.
3	¿Qué dosis de paclitaxel y gemcitabina se utilizan para tratar tumores sólidos?	A) 100 mg/m <sup>2</sup> para el paclitaxel y 1 000 mg/m <sup>2</sup> para gemcitabina. B) 100 mg/m <sup>2</sup> para el paclitaxel y 250 mg/m <sup>2</sup> para gemcitabina. C) 1 000 mg/m <sup>2</sup> para gemcitabina y paclitaxel. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes es la droga de primera línea para el tratamiento del cáncer de páncreas?	A) Cisplatino. B) 5-fluorouracilo. C) Gemcitabina. D) Oxaliplatino.
5	Señale cuál es el síntoma de presentación más frecuente del carcinoma de células renales (CCR):	A) Masa abdominal. B) Dolor en flanco. C) Hematuria. D) Fiebre.
6	¿Cuál es la droga de primera línea para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado?	A) Capecitabina. B) Fluorouracilo. C) Cisplatino. D) Gemcitabina.
7	¿Qué agentes citotóxicos se combinaron con gemcitabina para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas?	A) Cisplatino. B) Etopósido. C) Irinotecán. D) Todas las anteriores son correctas.
8	¿Qué es la gemcitabina?	A) Es un taxano. B) Es un alcaloide de la vinca. C) Ninguna es correcta. D) Es un antimetabolito análogo del arabinósido de citosina.
9	¿Cuál de las siguientes drogas es un alcaloide de la vinca semisintético?	A) Pemetrexed. B) Cisplatino. C) Vinflunina. D) Lonafarnib.
10	¿Cuáles son los problemas relacionados con la quimioterapia, en general, que motivan la investigación de nuevas combinaciones de agentes citotóxicos?	A) La aparición de poblaciones de células neoplásicas resistentes a la terapia. B) La posibilidad de efecto aditivo de la toxicidad de determinados compuestos. C) La necesidad de contar con agentes con mayor citotoxicidad. D) Todas las anteriores son correctas.
11	¿Qué porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas, con metástasis local o regional, alcanza una supervivencia de 12 meses, con las modalidades de tratamiento actualmente disponibles?	A) Entre el 10% y el 20%. B) Entre el 40% y el 50%. C) Menos del 5%. D) Más del 60%.
12	Señale cuál es la toxicidad principal de la combinación de gemcitabina y vinorelbina intravenosa:	A) Neurológica. B) Cardíaca. C) Renal. D) Hematológica.
13	Indique cuál es la supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas operable.	A) 5%. B) 1% a 2%. C) 23% a 67%. D) > 70%

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	
1	Irinotecán.	El irinotecán es un inhibidor de la enzima topoisomerasa tipo I con el que se han obtenido resultados significativamente satisfactorios en CCP pulmonar con respecto a supervivencia media y menor incidencia de reacciones adversas graves.	C
2	Las recaídas a los 6-12 meses de finalizada la primera línea de tratamiento con platino.	Se considera que todos los casos de cáncer de ovario recurrente deben ser caracterizados parcialmente sensibles al platino, excepto los tumores que progresan o no responden a la quimioterapia; sin embargo, en forma práctica se definen como parcialmente sensibles los casos con recaídas luego de intervalos libres de tratamiento de más de 6 meses y menos de 12 meses.	C
3	100 mg/m <sup>2</sup> para el paclitaxel y 1 000 mg/m <sup>2</sup> para gemcitabina.	Las dosis establecidas en un estudio de fase I fueron de 100 mg/m <sup>2</sup> para el paclitaxel y de 1 000 mg/m <sup>2</sup> para gemcitabina administrados semanalmente durante 3 semanas, seguido de un período de 4 semanas sin tratamiento. Si bien en este trabajo sólo 6 pacientes de 28 lograron una respuesta con estas dosis, 3 de ellos tuvieron una respuesta completa y en 2 el período libre de enfermedad resultó prolongado.	A
4	Gemcitabina.	Para el tratamiento del cáncer de páncreas, el citostático de primera línea es la gemcitabina, que puede conducir a mejoría clínica significativa, si bien su actividad antitumoral es baja, con una tasa de respuesta de 12%, supervivencia a un año de 18%, tiempo global de supervivencia de 10 meses y supervivencia mediana de 6 meses.	C
5	Hematuria.	La clásica tríada de presentación del CCR de dolor en flanco, hematuria y masa abdominal es infrecuente actualmente. Más de la mitad de los CCR se descubren en forma incidental en estudios por imágenes. En los pacientes sintomáticos, la hematuria es el síntoma más frecuente (50%) seguido de dolor y masa abdominal (40%).	C
6	Gemcitabina.	La monoterapia con gemcitabina constituye la opción farmacoterapéutica de primera elección y también representa el estándar con el cual se comparan los nuevos tratamientos.	D
7	Todas las anteriores son correctas.	Todos los fármacos mencionados fueron evaluados en combinación doble y, algunas veces triple, con gemcitabina para aumentar la actividad antineoplásica de esta última, sin que los resultados sean alentadores hasta la fecha.	D
8	Es un antimetabolito análogo del arabinósido de citosina.	La gemcitabina es un antimetabolito análogo del arabinósido de citosina, actúa como un análogo de la pirimidina. Esta es incorporada en el ADN de la célula en división y causa la muerte celular.	D
9	Vinflunina.	La vinflunina es un alcaloide de la vinca semisintético que tiene actividad antitumoral en un modelo animal de carcinoma de células transicionales.	C
10	Todas las anteriores son correctas.	Para evitar la aparición de resistencia terapéutica se ha sugerido el empleo de diversos agentes, en forma secuencial o simultánea, con el consiguiente riesgo de superposición de efectos tóxicos o inducción de resistencia no cruzada; además, se requieren compuestos con mayor potencial citotóxico que puedan emplearse como alternativas de primera elección.	D
11	Entre el 40% y el 50%.	A pesar de que el principal objetivo de los estudios sobre el tratamiento del cáncer de páncreas es lograr prolongar la supervivencia de los pacientes, las cifras son aún similares a las ya conocidas: hasta el 50% de los pacientes sobreviven durante 1 año y menos del 20% lo hacen hasta los 2 años.	B
12	Hematológica.	El principal efecto adverso de la combinación gemcitabina-vinorelbina administrada por vía intravenosa es la toxicidad medular, expresada clínicamente como citopenias, en especial, neutropenias.	D
13	23% a 67%.	La supervivencia global a 5 años es de sólo 23% a 67%, dependiendo del tamaño del tumor primario y del compromiso ganglionar. Se produce recaída posquirúrgica a distancia con una frecuencia 2 a 3 veces mayor que recaída a nivel local.	C

*Elija el camino correcto desde el inicio*



## GT es la primera elección en Cáncer de Mama Metastásico

### GEMTRO (Gemcitabina) (G) y paclitaxel (T) en combinación

Para el tratamiento del Cáncer de  
Mama Metastásico después de  
antraciclinas como tratamiento de 1a línea



- GT brinda mayor respuesta y mejor sobrevida, en pacientes pretratadas con antraciclinas.
- Toxicidad predecible y manejable.
- Mejor calidad de vida ( $p < 0.005$ ).

Información completa para prescribir incluida en monografía/prospecto del medicamento distribuidos por nuestros Coordinadores de Oncología.

Por consultas sobre producto, información médica, reporte de eventos adversos espontáneos, quejas y/o cualquier otra consulta al departamento médico, comunicarse al 0800-444-IMED [4633]

  
**GEMTRO**<sup>®</sup>  
(gemcitabina)  
EFICACIA SUPERIOR

1<sup>a</sup>  
LINEA



2<sup>a</sup>  
LINEA



## GEMTRO® en 1era. línea de Cáncer avanzado de Pulmón a células no pequeñas

- En el mundo, el tratamiento del cáncer de pulmón comienza con GEMTRO®.
- Es medicina basada en la evidencia.
- 37 estudios Fase III, realizados con droga original y con más de 14.000 pacientes, confirman los resultados positivos de GEMTRO®.

LIDERE CON GEMTRO®

Información completa para prescribir incluida en monografía/prospecto del medicamento distribuidos por nuestros Coordinadores de Oncología.

## ALIMTA® en 2da. línea de Cáncer de Pulmón

- Es el único tratamiento con eficacia demostrada vs. docetaxel.
- Ofrece mayor sobrevida sin toxicidad severa.
- Logra el control de la enfermedad en más del 50% de los pacientes.
- El uso con vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico controla la toxicidad.

ASPIRAR. AVANZAR. ALCANZAR CON ALIMTA®

Por consultas sobre producto, información médica, reporte de eventos adversos espontáneos, quejas y/o cualquier otra consulta al departamento médico, comunicarse al 0800-444-IMED (4633)

  
**GEMTRO®**  
(gemcitabina)  
**EFICACIA SUPERIOR**

**ALIMTA®**  
pemetrexed



©Eli Lilly Interamérica Inc.  
Edificio Panamericana Plaza,  
Tronador 4890 Piso 12,  
(C1430DNN) Capital Federal  
Tel: 4546-4000  
www.lilly-argentina.com

*Lilly*