

Artículos originales

(<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 propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

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

A - Avances en la Utilización de Taxanos en la Terapia Adyuvante del Cáncer de Mama



Jean-Marc Nabholtz

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor of Medicine, Breast Cancer Research Institute, Valojoux, Francia

Otro trabajo de su autoría: Nabholtz JM, Gligorov J. Docetaxel in the treatment of breast cancer: Current experience and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 5(4):613-633, 2005

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06223007a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.siicsalud.com/des/des047/06223007.htm

Abstract

Breast cancer is the most frequent cancer for women in developed countries. Systemic chemotherapies have contributed to dramatically improve overall survival of patient treated for early stage invasive breast cancer. Among the novel chemotherapeutic agents recently introduced, the taxanes have emerged as the most powerful compounds since anthracycline regimens. Both of available taxanes (paclitaxel and docetaxel) have demonstrate important activity and impact on the survival of these population but they have some significant differences in terms of preclinical profile and, most importantly, clinical characteristics. In clinical practice, the taxanes are now one of the standard adjuvant therapies for patient with node positive breast cancer, used either as sequential chemotherapy or in combination with anthracyclines. This review will focus on available data on the role of taxanes in the adjuvant treatment of breast cancer.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat047/06223007i.htm

Resumen

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de los países desarrollados. La quimioterapia sistémica contribuyó a mejorar en forma sorprendente la supervivencia global de las pacientes tratadas por cáncer de mama invasor, en estadio temprano. Entre los nuevos agentes quimioterapéuticos recientemente introducidos, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes desde los regímenes con antraciclinas. Ambos taxanos disponibles (paclitaxel y docetaxel) demostraron una actividad importante y un impacto en la supervivencia de esta población, pero presentan algunas diferencias significativas en términos del perfil preclínico y principalmente en las características clínicas. En la práctica clínica, los taxanos constituyen uno de los tratamientos adyuvantes convencionales para las pacientes con cáncer de mama y compromiso ganglionar, utilizados como quimioterapia secuencial o en combinación con antraciclinas. Esta revisión se concentra en los datos disponibles acerca del papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Introducción

Más de 1 000 000 nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en el mundo cada año; esta enfermedad será la causa de muerte de aproximadamente 350 000 de estas pacientes.¹

En las últimas cuatro décadas, la introducción clínica de nuevas quimioterapias adyuvantes progresó a través de dos períodos importantes. El primer período (la década de 1970) se caracterizó por los regímenes de poli-quimioterapia adyuvante, previos a las antraciclinas, con un impacto en la supervivencia libre de enfermedad, en combinación con una modesta mejoría de la supervivencia global, particularmente para las pacientes posmenopáusicas. El segundo período, en los '80, corresponde al desarrollo de múltiples regímenes de quimioterapia combinados con antraciclinas. Por lo general, tal como fue confirmado por la actualización del metaanálisis realizado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, con 15 años de seguimiento, la poli-quimioterapia adyuvante sobre la base de antraciclinas demostró mejorar significativamente tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global, con un mayor impacto en las mujeres jóvenes.²

Entre las nuevas drogas quimioterapéuticas introducidas en los '90, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes y los resultados disponibles sugieren que serán recordados en el futuro como la quimioterapia del cáncer de mama de la década.

El impacto de los taxanos sobre la historia natural del cáncer de mama parece ser al menos similar o superior al de las antraciclinas.

Resultados de los taxanos en el cáncer de mama avanzado: las razones para el desarrollo de la terapia adyuvante

En la actualidad se utilizan dos taxanos en la práctica clínica: paclitaxel y docetaxel. El paclitaxel fue extraído inicialmente del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), aislado y caracterizado en 1971 por Wani, Taylor y col.³ Investigaciones posteriores demostraron que el paclitaxel posee actividad contra el cáncer de mama y otras neoplasias.⁴ Hace varios años (1986), con la idea de aportar una fuente renovable de taxano, el docetaxel fue sintetizado a partir de un precursor extraído de las hojas del tejo europeo (*Taxus baccata*),⁵ por lo que representa un análogo semisintético del paclitaxel. Al diferenciarse del paclitaxel sólo por dos modificaciones mínimas en la estructura química, las características preclínicas *in vitro* e *in vivo* del docetaxel impulsaron su evolución clínica (tabla 1).⁶

Aunque estructuralmente ambos compuestos son muy similares, presentan algunas diferencias farmacocinéticas y clínicas significativas, que impactaron en su respectivo perfil de desarrollo clínico para el cáncer de mama. Es importante integrar las conclusiones de los primeros estudios de fase I de los taxanos, de los estudios de fase III en la enfermedad metastásica y los de neoadyuvancia para comprender los diseños e interpretar los resultados de los estudios de fase III de adyuvancia con taxanos.⁷

Participó en la investigación: Joseph Gligorov, Medical Oncology Department, CancerEst AHPH Tenon 4, Francia.

Tabla 1. Diferencias de desarrollo preclínicas y clínicas precoces entre docetaxel y paclitaxel.

Propiedad	Docetaxel	Paclitaxel
Afinidad por beta tubulina	1.9	1
Especificidad por el ciclo celular	S/G2/M	G2/M
Captación vs. Eliminación	1 vs. 1/3	1 vs. 1
Depuración plasmática	Lineal	No lineal
Interacción con antraciclinas	Sin efectos cardiotoxicos Efectos independientes de la secuencia	Toxicidad cardiaca aumentada / Efectos dependientes de la secuencia
Hipersensibilidad	Ninguna	Atribuida a Cremophor EL
Retención de líquidos	Evitable con tratamiento profiláctico	No
Esquema y dosis	2 regímenes posibles • 3 infusiones semanales de 100 mg/m ² en 1 hora • régimen semanal de 35-40 mg/m ² en 1 hora	Diferentes esquemas y dosis posibles • 3 infusiones semanales de 175-225 mg/m ² en 3 horas • 3 infusiones semanales de 135-250 mg/m ² en 24 horas • régimen semanal de 80-100 mg/m ² en 1 hora

Paclitaxel

Algunos aspectos perjudicaron significativamente el desarrollo del paclitaxel en el marco de la adyuvancia. El primero se relaciona con el hecho de que inicialmente no surgió un esquema o una dosis particular como la manera óptima de utilizar este agente, para su posterior desarrollo en estudios de fases II y III. Si bien a través de los años la cuestión del esquema y la dosis óptimos de paclitaxel fue ampliamente respondida, la mayoría de los estudios de adyuvancia utilizaron dosis y esquemas definidos tempranamente, como las dosis bajas-intermedias (175 a 225 mg/m²), administradas en 3 horas.⁸⁻¹⁸ El paclitaxel puede ser muy activo si se lo administra en altas dosis (250 mg/m²) en esquemas prolongados (24 horas): en este contexto, las tasas de respuesta alcanzan el 50%, pero con un alto perfil de toxicidad (neutropenia, fatiga) y escasa practicabilidad. Debido a esto se prefirieron las dosis más bajas (175-200 mg/m²) administradas en 3 horas, pero con una eficacia menor (tasas de respuesta entre 25% y 30%). Las infusiones más frecuentes (semanales, de 80 mg/m²) muestran ventajas significativas tanto en términos de la eficacia como del perfil de seguridad. Los datos coinciden con el hecho de que los esquemas semanales parecen ser óptimos para la administración de paclitaxel,¹⁶⁻¹⁸ tal como lo demostró un estudio aleatorizado, realizado en el *MD Anderson Cancer Centre*, que comparó el paclitaxel semanal y trisemanal, seguido de 5-fluorouracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida (FAC) en el marco de la neoadyuvancia. La repuesta patológica completa (RPC) (probablemente el factor pronóstico de supervivencia global más importante), disponible en 236 pacientes, demostró un aumento estadísticamente significativo en las mujeres tratadas con el régimen semanal (28%) *versus* aquellas que recibieron el esquema trisemanal de 24 horas (14%).¹⁷

Si bien esta hipótesis fue probada en el estudio de adyuvancia 1199 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que compara la utilización de docetaxel y paclitaxel semanal o trisemanal, luego de 4 ciclos de doxorrubicina-ciclofosfamida (AC) (aún se aguardan los resultados), la mayoría de los estudios de adyuvancia con paclitaxel emplearon dosis moderadas (175-225 mg/m²) y esquemas de infusión breve trisemanales.

El segundo aspecto que perjudicó su desarrollo en el cáncer de mama temprano es la interacción farmacológica observada entre las antraciclinas y el paclitaxel. Esta condujo a un aumento del riesgo de toxicidad cardiológica, al administrar el paclitaxel en infusiones breves, en combinación con doxorrubicina.¹⁹⁻²⁰ A pesar de los interesantes resultados de los estudios de fase III en la enfermedad avanzada, que presentan datos de eficacia alentadores respecto del paclitaxel y la doxorrubicina,²¹⁻²⁴ esta observación limitó el desarrollo de estrategias de adyuvancia que utilicen la combinación paclitaxel-antraciclinas y explica el hecho de que la gran mayoría de los estudios de adyuvancia tengan un diseño de administración secuencial.

Sólo dos estudios en pacientes con cáncer de mama temprano utilizaron una combinación con paclitaxel. El primero es el *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer* (ECTO); los investigadores optaron por un régimen que combinaba paclitaxel y doxorrubicina para neoadyuvancia y adyuvancia, y compararon 4 ciclos de doxorrubicina (A) (75 mg/m²) seguidos de 4 ciclos de ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo (CMF) intravenoso (IV) (una rama control), con 4 ciclos de AP (doxorrubicina 60 mg/m², paclitaxel 200 mg/m²), seguidos de 4 ciclos de CMF-IV (1 rama adyuvante y 1 neoadyuvante).²⁵ La combinación de 4 ciclos del régimen AP neoadyuvante, seguida de 4 ciclos de CMF-IV, demostró una RPC del 23%, sin impacto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), en comparación con el mismo régimen adyuvante o el régimen adyuvante sin paclitaxel.²⁵ Sin embargo, se requiere precaución en la interpretación de estos datos, en particular debido a que la muestra de este estudio de cáncer de mama temprano de tres ramas es pequeña.

El segundo estudio, publicado recientemente, evaluó el empleo de la combinación de paclitaxel y doxorrubicina en el marco de la neoadyuvancia. Este estudio de fase II asignó a 200 pacientes con enfermedad en estadios II y III a recibir 4 cursos de quimioterapia preoperatoria con AP (paclitaxel 200 mg/m²) o AC (doxorrubicina-ciclofosfamida). La respuesta patológica completa, comunicada por los patólogos de cada centro de estudio, fue del 16% y del 10% para las pacientes de los grupos AP y AC, respectivamente. Sin embargo, esta tasa de RPC disminuyó al 8% (AP) y al 6% (AC),

Tabla 2. Resultados de los estudios de adyuvancia con taxanos.

Estudio	Diseño	Nº Pacientes y características	Beneficios SLE	Beneficios SG	Análisis de subgrupo
Paclitaxel					
Henderson y col.	4 AC (60 vs. 75 vs. 90) seguido por 4 Paclitaxel vs. nada	n: 3 170 G+ 47% 1-3 G+ 42% 4-9 G+ 12% +10 G+ 69 meses S	17% disminución relativa (p=0.0023)	18% disminución relativa (p=0.0064)	Beneficio sólo para las pacientes con receptores hormonales negativos
CALGB 9344 [40]					
Mamounas y col.	4 AC 60 + 4 Paclitaxel semanal vs. nada	n: 3 060 G+ 70% 1-3 G+ 26% 4-9 G+ 4% +10 G+ 64 meses S	17% disminución relativa (p=0.008)	NS	NS
NSABP B-28 [41]					
Citron y col.	4A + 4C + 4P vs. 4AC + 4T	n: 2 005 G+ 60% 1-3 G+ 29% 4-9 G+ 11% +10 G+ 36 meses S	26% disminución relativa (p=0.01)	31% disminución relativa (p=0.013)	No hubo diferencia entre el secuencial y la combinación
CALGB 9741 [43]					
	<u>aleatorización + dosis intensas (c/ 2 sem. vs. c/ 3 sem.)</u>				
Gianni y col.	4AP + 4 CMF (neoady. o ady.) vs. 4 A + 4 CMF	n: 1 355G+ y G-	34% dism. relativa (p=0.01)	NS	No hubo diferencias entre las ramas neoady. y ady.
ECTO [26]					
Docetaxel					
Nabholtz y col.	6 FAC 50 vs. 6 TAC	n: 1 491 G+ 62% 1-3 G+ 38% +4 G+ 55 meses S	38% disminución relativa (p=0.001)	30% disminución relativa (p=0.008)	Beneficio indep. de HER 2 y de la condición de los rec. hormonales
Martin y col.					
BCIRG 001/TAX 316 [51, 52]					
Roche y col.	6 FEC 100 vs. 3FEC 100 + 3 T100	n: 1 491 G+ 62% 1-3 G+ 38% +4 G+ 60 meses S	17% disminución relativa (p=0.041)	23% disminución relativa (p=0.05)	Beneficio estadísticamente significativo para pN1
PACS 01 [53]					
					Beneficio est. signif. para pN1 y mujeres mayores de 50 años Sin beneficios
Goldstein y col.	4 AC vs. 4AT	n: 2 889 3 5% G+ 53 meses S	NS	NS	
ECOG 2197					

P= Paclitaxel ; T= Docetaxel ; S= Seguimiento.

respectivamente, cuando fue determinada por un patólogo independiente. A una mediana de 31 meses de seguimiento, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en términos de la supervivencia libre de enfermedad entre ambas ramas.²⁶ Además, por razones prácticas se decidió no proseguir con el desarrollo de los programas adyuvantes sobre la base de la combinación de paclitaxel y doxorubicina administrados en 24 horas.

Todas estas observaciones explican el hecho de que en Norteamérica el desarrollo de la adyuvancia con paclitaxel haya continuado exclusivamente con esquemas secuenciales, sobre la base del modelo AC (doxorubicina, ciclofosfamida), seguido de paclitaxel.

Docetaxel

A diferencia del paclitaxel, el esquema y la dosis recomendados para la monoterapia con docetaxel fueron establecidos claramente en 100 mg/m², en infusión durante 1 hora cada 3 semanas, y fueron utilizados subsiguientemente para su desarrollo posterior.²⁷⁻³⁰ Datos recientes también infirieron acerca de la posibilidad de utilizarlo semanalmente, con un umbral de toxicidad de aproximadamente 40 mg/m²/semana.³¹ Los resultados del docetaxel como neoadyuvancia están disponibles para el esquema trisemanal^{32,33} o semanal,³⁴ con una RPC del 36%³³ al 16%.³⁴

A diferencia del paclitaxel, no se descubrió una interacción farmacocinética con las combinaciones de antraciclina-docetaxel, lo que explica la ausencia de una cardiotoxicidad mayor de la esperable para el tratamiento con antraciclinas.³⁵⁻⁴¹ En consecuencia, el desarrollo de las combinaciones de docetaxel-doxorubicina fue relativamente sencillo.

En términos de la seguridad, la neutropenia de grados 3-4 y la neutropenia febril fueron las toxicidades más comunes; sin embargo, ésta en general fue breve y las infecciones fueron infrecuentes. Las toxicidades no hematológicas y las específicas del docetaxel fueron leves. Además, no hubo pruebas de toxicidad cardíaca significativa (incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva entre 0 y 4%). Estos estudios demuestran firmemente una mejoría en las tasas de respuesta y en TTP con las combinaciones de docetaxel-antraciclina, pero hasta el momento no surgieron pruebas definitivas de una ventaja en la supervivencia, aunque un estudio que comparó AT (doxorubicina, docetaxel) con el régimen FAC, fue positivo.⁴¹

Varios estudios pequeños aleatorizados de neoadyuvancia compararon las combinaciones de docetaxel-antraciclina con las poliquimioterapias a base de antraciclinas. En primer lugar, un estudio que comparó AC con AT (doxorubicina 50 mg/m² y docetaxel 75 mg/m²), comunicó tasas de RPC comparables entre ambas ramas (24% y 21%, respectivamente).⁴² En un estudio francés se hallaron resultados similares, con un régimen de ET (epirrubicina 100 mg/m² y docetaxel 75 mg/m²) que logró una tasa de RPC del 24%, comparable a la observada en el grupo control del FEC100.⁴³ Sin embargo, estos estudios carecieron de poder o no administraron suficientes ciclos de quimioterapia antes de la cirugía como para develar una diferencia clínica entre las ramas de tratamiento (4 ciclos). También se encuentran disponibles datos importantes de tres estudios de neoadyuvancia que evalúan el impacto de la combinación docetaxel-antraciclina o de los tratamientos secuenciales: el *National Surgical Adjuvant Breast Project B 27* (NSABP) el estudio *Aberdeen* y el GEPARDUO.

El estudio NSABP-B27 de neoadyuvancia, aleatorizado, de tres ramas, compara el efecto de agregar 4 ciclos de docetaxel secuencial (100 mg/m²), en el preoperatorio o en el posoperatorio, a 4 ciclos de neoadyuvancia con AC.⁴⁴ Los resultados obtenidos de 2 411 pacientes, con una mediana de seguimiento de 69 meses, fueron presentados en el simposio *San Antonio Breast Cancer 2004*. El brazo de tratamiento neoadyuvante secuencial con 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de docetaxel tuvo una tasa de RPC del doble (26.1% vs. 12.8%), en comparación con los 4 ciclos de AC, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG para las pacientes categorizadas por rama de tratamiento. Sin embargo, en general, las pacientes del estudio que alcanzaron una RPC tuvieron un aumento estadísticamente significativo de la SG. La ausencia de un beneficio agregado con el esquema secuencial en el estudio NSABP-B27, puede ser explicada parcialmente por la

Tabla 3. Estudios completos no comunicados o en curso, diseñados para evaluar docetaxel en la terapia adyuvante.

Estudio	Diseño
Estudios de primera generación	
<i>Breast InterGroup</i> (BIG)	Doxorubicina x 4 → CMF x 3 Doxorubicina x 3 → Docetaxel x 3 → CMF x 3 Doxorubicina + docetaxel (AT) x 4 → CMF x 3 Doxorubicina + ciclofosfamida (AC) x 4 → CMF x 3
<i>International Collaborative Cancer Group</i> (ICCG)	Epirubicina (días 1 y 8) x 6 Epirubicina (días 1 y 8) x 3 → Docetaxel x 3
<i>Italian Adjuvant Group</i>	Epirubicina x 4 CMF x 4 Epirubicina x 4 → Docetaxel x 4 → CMF x 4
Estudios de segunda generación	
<i>North American Intergroup E1199</i>	AC x 4 → Docetaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Paclitaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Docetaxel c/ sem x 12 AC x 4 → Paclitaxel c/ sem x 12
<i>Breast Cancer International Research Group</i> (BCIRG 005)	AC x 4 → Docetaxel x 4 TAC x 6
<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i> (NSABP) B-30	AC x 4 → Docetaxel x 4 AT x 4 TAC x 4

AC = doxorubicina y ciclofosfamida; CMF = ciclofosfamida, metotrexato, y 5-fluorouracilo; TAC = docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida.

Tabla 4. Estudios completos no comunicados o en curso, diseñados para evaluar paclitaxel en la terapia adyuvante.

Grupo cooperativo	Regímenes
Estudios de primera generación	
<i>Italian Cooperative Group</i> (Gono-MIG)	Ciclofosfamida, epirrubicina, + fluorouracilo (CEF) x 6 Epirubicina + paclitaxel x 4
Estudios de segunda generación	
<i>North American Intergroup E1199</i>	AC x 4 → Docetaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Paclitaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Docetaxel c/ sem x 12 AC x 4 → Paclitaxel c/ sem x 12

AC = doxorubicina y ciclofosfamida; CEF = ciclofosfamida, epirrubicina, y 5-fluorouracilo.

administración de tamoxifeno en forma concomitante con la quimioterapia, lo que podría haber disminuido su eficacia y descartado la hipótesis del estudio. Además, otro hecho está relacionado con la población de pacientes, cuya mayoría presentaba tumores pequeños, lo que quizás explique la mayor dificultad para demostrar el impacto de los tratamientos neoadyuvantes.

Otro informe importante acerca de la utilización de un régimen secuencial de docetaxel-antraciclina versus poliquimioterapia a base de antraciclina, es el estudio escocés conocido como *Aberdeen*.⁴⁵ Este pequeño estudio aleatorizado que incluyó 162 pacientes tuvo un diseño de dos pasos. Las pacientes recibieron 4 ciclos de un régimen de antraciclinas trisemanal. La originalidad de este estudio reside en el hecho de que las pacientes que respondían a la terapia con ciclofosfamida-vincristina-doxorubicina-prednisolona (CVAP) (la respuesta fue clínica y radiológicamente evaluada), fueron asignadas a recibir 4 ciclos del mismo régimen o 4 ciclos de 100 mg/m² de docetaxel. Esto permitió comparar 8 ciclos de un régimen que contenía antraciclina con un régimen secuencial de la misma droga, seguida por docetaxel, en pacientes seleccionadas como quimiosensibles. En caso de que no respondieran luego de la primera evaluación, las pacientes recibían 4 ciclos del mismo régimen de docetaxel. El tamaño medio del tumor fue 7 cm y las pacientes con tumores localmente avanzados inoperables (T2-4, N0-N2) fueron incluidas.

En las pacientes que respondieron a la terapia, la RPC fue significativamente mayor para aquellas que recibieron el tratamiento secuencial con antraciclina seguida de docetaxel, versus 8 ciclos del régimen de antraciclina (34% vs. 16%, respectivamente). En las pacientes que no respondieron al régimen inicial, los 4 ciclos de docetaxel sólo lograron una RPC del 2%. Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la SG, el régimen secuencial la mejoró, en comparación con los 8 ciclos de poliquimioterapia con antraciclina en las pacientes quimiosensibles.⁴⁵

Por último, datos del estudio GEPARDUO del *German Breast Group* publicados recientemente, concluyeron que el régimen

secuencial AC-T (8 ciclos) es más efectivo para inducir la RPC que los 4 ciclos de AT a dosis intensas, como tratamiento preoperatorio para las pacientes con cáncer de mama operable.⁴⁶ Sin embargo, estos resultados deberían ser interpretados con cautela, debido a que el grupo experimental recibió 4 ciclos de AT, en comparación con el grupo control, lo que por cierto constituye una subexposición al régimen de poliquimioterapia sobre la base de taxanos. Estos resultados llevaron al posterior desarrollo del docetaxel para la adyuvancia, con el empleo de estrategias tanto secuenciales como de poliquimioterapia.

Al considerar todos estos datos, disponibles a partir de estudios de metástasis y de neoadyuvancia, claramente se nota que:

- ambos taxanos poseen un perfil de eficacia y toxicidad diferente, lo que explica las distintas estrategias de desarrollo en el marco de la adyuvancia (una mayoría de estudios de tipo secuencial para el paclitaxel y estudios secuenciales o de combinación para el docetaxel);

- existe un claro impacto en la supervivencia con la utilización de taxanos en el cáncer de mama metastásico, sin problemas de toxicidad acumulativos o irreversibles, relacionados con las drogas o con el esquema de elección;⁴⁷

- sólo una comparación directa en la enfermedad metastásica demostró una superioridad del docetaxel trisemanal (100 mg/m²) sobre el régimen trisemanal de paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas), pero con la limitación de que el esquema y la dosis del paclitaxel eran subóptimos.⁴⁸

Los taxanos en el tratamiento adyuvante

Se siguieron dos estrategias en la valoración del papel potencial de los taxanos en el marco de la adyuvancia (tablas 2, 3 y 4):

- régimen secuencial para el que ambos taxanos fueron investigados;

- régimen combinado, mayormente desarrollado con docetaxel.

Se llevaron a cabo dos generaciones de estudios con taxanos en el marco de la adyuvancia:

- Los estudios de primera generación evaluaron el impacto de la utilización de los regímenes a base de taxanos *versus* los de quimioterapia con antraciclinas, con el objetivo de evaluar el impacto potencial de los taxanos en el resultado de las pacientes.

- El objetivo de los estudios de segunda generación con taxanos en todas las ramas fue optimizar la estrategia adyuvante, y comprendieron desde el abordaje farmacocinético con dosis intensas de paclitaxel (CALGB 9741) hasta la comparación entre el docetaxel secuencial y combinado (BCIRG 005, NSABP B30) o la comparación entre paclitaxel y docetaxel secuencial y entre la infusión semanal y la trisemanal de los taxanos, en el estudio ECOG 1199.

Estudios de adyuvancia con paclitaxel

Estudios de primera generación con paclitaxel: Todos los estudios de paclitaxel de primera generación publicados o presentados,⁴⁹⁻⁵¹ excepto uno,²⁵ utilizaron el esquema secuencial (AC seguido por paclitaxel).

Hasta el momento, se informaron dos estudios conceptualmente idénticos: el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB-9344)⁴⁹ y el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-28).⁵⁰ Ambos se concentran en la utilización del régimen convencional de 4 ciclos de AC, *versus* el mismo esquema seguido del agregado de 4 ciclos de paclitaxel administrados en 3 horas (175 mg/m², en el estudio CALGB, y 225 mg/m², en el estudio NSABP). Con un seguimiento de más de 5 años, el CALGB-9344⁴⁹ reveló una mejoría significativa de los resultados en las pacientes expuestas a la quimioterapia con paclitaxel. Las disminuciones del riesgo con el agregado de paclitaxel a AC fueron del 17% para la recidiva ($p = 0.023$) y del 18% para el óbito ($p = 0.0064$). Esto se manifestó como una mejoría absoluta de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global a los 5 años, del 5% y del 3%, respectivamente, sin mayor toxicidad por el agregado de cuatro ciclos de paclitaxel. Los efectos de la adición de paclitaxel no fueron significativamente diferentes en los subgrupos definidos por el protocolo. En un análisis de subgrupos no planificado, la relación de riesgo de la supervivencia libre de enfermedad para AC más paclitaxel *versus* AC solo, fue de 0.72 (intervalo de confianza del 95%, 0.59-0.86) para las que tenían tumores negativos

para receptores de estrógeno y sólo de 0.91 (intervalo de confianza del 95%, 0.78-1.07) para aquellas que tenían tumores positivos para receptores de estrógeno.

Los resultados del estudio NSABP B28⁵⁰ fueron comunicados luego de un seguimiento promedio de 5 años. Las disminuciones del riesgo con el agregado de paclitaxel a AC fueron del 17% para la recidiva ($p = 0.006$) y del 7% para la SG ($p = 0.46$). Además, al realizar un análisis de la SLE y del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT), de acuerdo con la condición de los receptores hormonales (RH), no se observó una diferencia significativa entre los subgrupos RH positivos y RH negativos. Estos datos sugieren un beneficio potencial de la adición de paclitaxel al AC y lo confirman, aunque en menor medida si se los compara con los resultados del estudio CALGB 9344. Sin embargo, los resultados más modestos del estudio NSABP deberían ser interpretados con la consideración de dos aspectos que pueden haber alterado parcialmente la capacidad de observar diferencias entre las dos ramas de quimioterapia del B27. La primera razón se relaciona con la población de estudio de esta investigación, que parecía tener un pronóstico relativamente bueno, con más pacientes posmenopáusicas, más tumores hormonosenesibles y menor compromiso de los ganglios axilares que en el estudio CALGB 9344. La segunda razón, y probablemente la más importante, es la utilización de tamoxifeno en el 84% de la población de pacientes, y el hecho de que fue administrado en forma concomitante con la quimioterapia, a diferencia del estudio CALGB (tamoxifeno secuencial luego de la finalización de la quimioterapia). Este factor puede ser decisivo para la interpretación del estudio NSABP, según los resultados del estudio Intergroup 0100, que demuestra claramente que la quimioterapia-tamoxifeno concomitante es significativamente perjudicial, a diferencia del uso secuencial de ambos tratamientos ($p = 0.045$), y podría disminuir la eficacia de la quimioterapia hasta un 50%.⁵² En este contexto, los resultados del NSABP deberían ser interpretados como potencialmente incapaces para demostrar un amplio beneficio, cuando el AC es seguido de paclitaxel, ya administrado en forma insuficiente (infusión breve). En general, la mejoría de la SLE comunicada en el estudio NSABP B27 confirma el hecho de que el paclitaxel parece mejorar el resultado de las pacientes con metástasis ganglionares y sustenta los resultados positivos del estudio CALGB 9344.

El pequeño estudio de fase III de primera generación del MD Anderson fue publicado con un seguimiento promedio de 60 meses.⁵¹ Quinientos veinticuatro pacientes fueron aleatorizadas entre dos grupos de tratamiento para recibir 8 ciclos de FAC50 o 4 ciclos de 250 mg/m² de paclitaxel (infusión continua de 24 h), seguida de 4 ciclos de FAC50. Si bien el esquema y la dosis de administración de paclitaxel probablemente fueron más adecuados que en los estudios CALGB y NSABP, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en términos de la SLE y la SG. Sin embargo, se observó una tendencia a favor de la rama paclitaxel-FAC50 en la población de pacientes RE negativas, pero sin alcanzar el nivel de significación. En general, este estudio tuvo escaso poder y no demostró un impacto del paclitaxel en el marco de la adyuvancia.

Recientemente se presentaron los resultados preliminares del único estudio de fase III de adyuvancia que evalúa un régimen de paclitaxel-doxorrubicina combinado (estudio ECTO), en la reunión de ASCO de 2005. Este estudio de tres ramas compara la doxorrubicina (A) seguida de CMF-IV (grupo de adyuvancia control) con 4 ciclos de AT (doxorrubicina, paclitaxel) seguido de CMF-IV en adyuvancia o en neoadyuvancia.²⁵ La población de estudio fue dirigida a pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y de alto riesgo sin compromiso ganglionar. Luego de un seguimiento promedio de 43 meses, la libertad de progresión (LDP) fue significativamente mejor para las mujeres que recibieron adyuvancia con AT → CMF-IV que para las que recibieron A → CMF-IV (*hazard ratio*, HR 0.65, 0.48-0.90, $p = 0.01$). En un análisis multivariado, la exposición al paclitaxel estuvo significativamente asociada a la LDP (HR 0.66, $p = 0.012$), además del diámetro clínico < 4 cm, la PgR positiva y los ganglios negativos. No hubo diferencias en términos de la supervivencia global entre los tres grupos ni se produjo un aumento de la toxicidad cardíaca sintomática en los grupos de AT.²⁵ Todos estos estudios demuestran claramente que el agregado de paclitaxel a un régimen de antraciclina mejora el

resultado de las pacientes, en el marco de la adyuvancia. El agregado de paclitaxel a 4 ciclos de AC mejora la SLE y posiblemente ejerza un impacto en la SG. Sin embargo, varios comentarios generales acerca de estos estudios secuenciales deberían ser tenidos en cuenta al considerar esta conclusión.

El primer comentario se relaciona con el potencial escaso uso de las antraciclinas observado en el grupo control de estos estudios, así como actualmente existe un fuerte indicio de que 4 ciclos de AC pueden representar una subexposición a las antraciclinas. De este modo, la comparación de un grupo control de bajo poder (4 AC) con un esquema de 8 ciclos de AC seguido de un grupo de paclitaxel puede sobrestimar el beneficio adicional del paclitaxel respecto de lo que podría observarse con una adyuvancia óptima compuesta por antraciclinas.

El segundo comentario se relaciona con el taxano: el paclitaxel administrado en una infusión breve (tres horas) en una dosis de 175 mg/m² o 225 mg/m² cada 3 semanas, en la actualidad es claramente insuficiente. En consecuencia, una pregunta fundamental persiste sin respuesta en estos estudios: ¿cuál es el papel del paclitaxel, en primer lugar, en la paliación de la potencial subutilización de las antraciclinas (4 AC) y, además, en el agregado de un efecto específico del taxano a las antraciclinas en el marco de la adyuvancia? Esta subutilización del paclitaxel puede ser una de las razones que explican el hecho de que el agregado del taxano al AC fuera mayormente beneficioso en la población más quimiosensible de estos estudios.

Estudios de paclitaxel de segunda generación: El primer estudio de fase III de adyuvancia con paclitaxel secuencial, de segunda generación, recientemente publicado, es el CALGB 9741.⁵³ Este programa factorial de 2x2 comparó:

- una secuencia de monoterapia (A → T → C: doxorubicina seguida por paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas, seguido por ciclofosfamida), con la secuencia clásica de AC seguida por paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas);

- la administración de estos esquemas de quimioterapia cada 2 semanas (la llamada dosis intensa) o cada 3 semanas según el esquema convencional.

Con un seguimiento promedio de tres años, el esquema bise-manal (dosis intensa) pareció ser superior al esquema trisemanal convencional, en términos de la SLE (RR = 0.74, p = 0.010) y la SG (RR = 0.69, p = 0.013). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa para la SLE o la SG entre el grupo de monoquimioterapia secuencial A → T → C y el clásico AC seguido de paclitaxel. Aunque estos resultados parecen sustentar el concepto de la dosis intensa, deben ser interpretados con precaución. Tal como sabemos a partir de estudios previos de fase III, no existen pruebas que sustenten el papel del aumento de la intensidad de dosis de las antraciclinas y de la ciclofosfamida, más allá de las dosis convencionales óptimas de 60 mg/m² (20 mg/m² por semana) y 600 mg/m² (200 mg/m² por semana), respectivamente.^{49,54,55} La diferencia observada entre los esquemas de 2 y 3 semanas en el estudio CALGB 9741 puede estar relacionada exclusivamente con el esquema y la dosis de paclitaxel. En este estudio, el paclitaxel fue administrado en 3 horas a 175 mg/m² cada 3 semanas (aproximadamente 58 mg/m²/semana) o 175 mg/m² cada 2 semanas (aproximadamente 87 mg/m²/semana). A partir de estudios aleatorizados previos^{17,18} sabemos que el paclitaxel administrado semanalmente a una dosis entre 80 mg/m²/semana y 112 mg/m²/semana es más eficiente que las infusiones trisemanales, ya que se capitaliza en la farmacocinética de la droga así como en un posible efecto de dosis regular, con una mejoría en los efectos antiangiogénicos y citotóxicos.⁵⁶ En general, creemos que la superioridad del esquema bise-manal (muy similar al semanal en términos de la dosis administrada por semana) parece ser más una consecuencia de la optimización del empleo subóptimo del paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas cada 3 semanas), que una prueba neta del concepto de dosis intensa.

El *US Oncology Network* realizó un estudio de adyuvancia de fase III, de segunda generación, que consistió en la comparación de 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel (175 mg/m²), administrados cada 3 semanas, con 4 ciclos de doxorubicina (50 mg/m²) más paclitaxel (200 mg/m²) administrados cada 3 semanas y seguidos por 80 mg/m²/semana de paclitaxel por 12 semanas. Los resul-

tados, con un seguimiento promedio de 3 años, fueron presentados en la reunión de San Antonio de 2004. Fueron alistadas 1 830 pacientes. La SLE a los 2 años fue del 88% con AP seguido de paclitaxel semanal, en comparación con el 85% con AC seguido de paclitaxel trisemanal (HR 0.74; p = 0.05), y la SG a los 3 años fue del 95% y 92% (HR 0.65; p = 0.005), respectivamente. Aunque interesantes, estos resultados necesitan ser confirmados con un seguimiento más prolongado antes de arribar a conclusiones definitivas.⁵⁷

Estudios de adyuvancia con docetaxel

En la actualidad sólo se encuentran disponibles los datos de tres estudios de primera generación con docetaxel. Dos de ellos son estudios de combinación con antraciclinas (TAC, AT)⁵⁸⁻⁶⁰ y uno evalúa la estrategia secuencial (FEC seguido de docetaxel)⁶¹ (tabla 2).

El primer estudio es el de registro de docetaxel en adyuvancia, realizado por el *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG 001). Este estudio compara TAC (75/50/500 mg/m² cada 3 semanas) y FAC (500/50/500 mg/m² cada 3 semanas) en 1 491 mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos.^{58,59} Tras un seguimiento medio de 55 meses, las pacientes asignadas a recibir TAC tuvieron una disminución del riesgo de recidiva del 28% (p = 0.001). Las tasas de supervivencia global a los cinco años para TAC y FAC fueron de 87% y 81%, respectivamente, y el tratamiento con TAC disminuyó el riesgo de muerte en un 30% (p = 0.008). Además, en análisis prospectivos, el TAC pareció aportar beneficios independientemente de la condición de los receptores hormonales del tumor o de la amplificación del gen HER2. La eficacia observada en el subgrupo positivo para receptores hormonales podría estar relacionada parcialmente con el hecho de que más pacientes premenopáusicas fueron esterilizadas en TAC, en comparación con FAC (51.4% vs. 32.8%, p < 0.05, con una mediana de seguimiento de 33 meses, y 61.7% vs. 52% a los 55 meses, respectivamente). También fue interesante el hecho de que la magnitud del efecto de eficacia diferencial entre TAC y FAC pareció estar inversamente relacionada con el número de ganglios axilares positivos: a menor número de ganglios positivos, mayor el beneficio de TAC sobre FAC con una relación de riesgo (HR) TAC/FAC de 0.61 por 1-3 ganglios comprometidos (p = 0.0009) (categorización definida prospectivamente). Por el contrario, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos para las pacientes con 4 o más ganglios positivos. Sin embargo, al categorizar retrospectivamente el grupo con 4 o más ganglios positivos en 2 subgrupos: 4 a 9 y 10 o más ganglios comprometidos, hubo un beneficio significativo a favor de TAC sobre FAC, en el subgrupo de 4 a 9 ganglios positivos (aunque en menor medida que en el grupo de 1 a 3 ganglios positivos), pero no se observó una diferencia entre TAC y FAC en el de 10 o más ganglios comprometidos.

Tal como fue comunicado previamente, en la enfermedad avanzada la toxicidad principal fue hematológica, con una incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 del 65.5% en el grupo TAC y del 49.3% en el grupo FAC (p < 0.001). Las tasas de neutropenia febril fueron del 24.7% y del 2.5%, respectivamente (p < 0.001). Las infecciones de grados 3 o 4 se presentaron en el 3.9% de las pacientes que recibieron TAC y en el 2.2% de las que utilizaron FAC (p = 0.05) y no se comunicaron casos de muerte por sepsis. Sin embargo, esta información acerca de la seguridad debería tener en cuenta el hecho de que este estudio no incorporó el uso profiláctico de citoquinas (factor estimulante de colonias granulocíticas [G-CSF]). El uso profiláctico del G-CSF luego de TAC fue investigado en un estudio prospectivo controlado, realizado en pacientes con cáncer de mama avanzado (mayor riesgo de mielosupresión que en la adyuvancia): los resultados demostraron una incidencia de neutropenia febril del 6.7%, con infecciones documentadas en sólo el 1% de los casos y sin muertes por sepsis.⁶⁰ Otras toxicidades no hematológicas fueron leves en ambos grupos. En menos del 2% de las pacientes de ambos grupos se produjo insuficiencia cardíaca congestiva.

Los resultados del segundo estudio de combinación, de primera generación (ECOG 2197), fueron presentados en la reunión de ASCO de 2005. Este extenso estudio de fase III comparó 4 ciclos de AT (60 mg/m²/60 mg/m²) con AC (60 mg/m²/600 mg/m²), adminis-

trados cada 3 semanas en 2 889 pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, o con alto riesgo y ganglios negativos. Con un seguimiento promedio de 53 meses, no hubo diferencia entre los dos grupos de tratamiento en términos de la SLE o la SG, aunque hubo menos acontecimientos en el grupo AT.⁶¹ Estos resultados negativos justifican algunos comentarios:

El primero se relaciona con el hecho de que 4 ciclos de AC y 4 de AT posiblemente representen una subutilización de antraciclinas y de docetaxel. En consecuencia, una mayor exposición al docetaxel puede haber develado un efecto diferencial entre ambos grupos de tratamiento.

El segundo comentario es extraído de la población de pacientes. En este estudio que agrupó pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y con alto riesgo y ganglios negativos, la gran mayoría de las mujeres tuvo ganglios negativos y, en consecuencia, un mejor pronóstico con menos acontecimientos que registrar. Este hecho puede explicar la desacreditación de una hipótesis científica, y la ausencia de una diferencia significativa entre ambas ramas de tratamiento. Están claramente justificados los análisis adicionales con un seguimiento más prolongado.

El único estudio secuencial con información disponible es el PACS01 del *French Cooperative Group*. Este comparó 6 ciclos de FEC100 (500 mg/m² de 5-fluorouracilo, 100 mg/m² de epidoxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida) con 3 ciclos de FEC100 seguidos por 3 ciclos de docetaxel (100 mg/m²), en 1 999 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con metástasis axilares de cáncer de mama.⁶¹ El estudio fue categorizado por el nivel de compromiso ganglionar, la edad de las pacientes y los centros. Con un seguimiento medio de 60 meses, los resultados demostraron una mejoría absoluta de la SLE del 5% para las pacientes tratadas con el esquema secuencial que contenía docetaxel, respecto del FEC100 (78.3% vs. 73.2%; $p = 0.014$). Estos beneficios se transformaron en una mejoría absoluta de la SG del 4% (90.7% vs. 86.7%; $p = 0.017$). Tal como sucedió en el estudio BCIRG 001, la magnitud del efecto de eficacia diferencial pareció estar inversamente relacionada con el número de ganglios axilares positivos: a menor número de ganglios, mayor el beneficio del FEC100 seguido de docetaxel, en comparación con FEC100.

No se comunicaron problemas de seguridad inesperados. Las pacientes que recibieron docetaxel seguido de 3 ciclos de FEC100 experimentaron una tasa 2.8% mayor de neutropenia febril (11.2% vs. 8.4%) y más toxicidades específicas del docetaxel (trastornos ungueales), en comparación con las que fueron tratadas con 6 ciclos de FEC100. Sin embargo, las pacientes que sólo recibieron FEC100 tuvieron mayores tasas de neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, así como una mayor incidencia de LVEF disminuida o subnormal al final de la quimioterapia.

Como un comentario general podemos agregar que la población de pacientes no estaba adecuadamente equilibrada entre los dos grupos de tratamiento, en términos de la condición de los receptores hormonales del tumor (significativamente más pacientes con receptores hormonales positivos en el brazo docetaxel). En teoría, esto debería haber jugado en contra de una diferencia en la eficacia entre las dos ramas (pacientes con receptores hormonales positivos pueden ser menos quimiosensibles). Sin embargo, esta observación puede confirmar la eficacia del docetaxel en la población con receptores hormonales positivos, como se observó prospectivamente en el estudio BCIRG 001. Además, y sorprendentemente, un análisis de subgrupos que comparó el impacto de ambos tratamientos en pacientes más jóvenes o mayores de 50 años sugirió un beneficio significativo para el grupo que contiene docetaxel, sólo para las pacientes mayores de 50 años.

En general, estos estudios confirman el impacto del docetaxel, tanto en combinación como en esquema secuencial, sobre el resultado de las pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, en el marco de la adyuvancia. En términos de la seguridad, el estudio BCIRG 001 demostró la posibilidad de utilizar AT o TAC sin el empleo sistemático de citoquinas profilácticas; sin embargo, los niveles de G-CSF disminuyen marcadamente el riesgo de granulocitopenia, de neutropenia febril y de complicaciones infecciosas relacionadas a un nivel cercano al esperado con las poliquimioterapias que contienen antraciclinas. En consecuencia, la utilización de G-CSF, si se encuentra disponible, asociada a las

combinaciones de taxanos y antraciclinas, constituye una conducta razonable y recomendable para el tratamiento adyuvante de las pacientes. Los resultados del estudio PACS01 confirman la eficacia, la baja tasa de toxicidad y la practicabilidad del abordaje secuencial con docetaxel.

Sólo los estudios de segunda generación (BCIRG 005, NSABP B30) aportarán respuestas prospectivas al interrogante relacionado con la elección de la estrategia entre el abordaje combinado o secuencial de doxorubicina-docetaxel.⁶³

Conclusiones

Entre las nuevas drogas quimioterapéuticas, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes, y los resultados disponibles hasta el momento confirman su capacidad de mejorar el resultado de las pacientes con cáncer de mama, incluso en la adyuvancia. Está claro que en el cáncer de mama temprano, el paclitaxel o el docetaxel inducen beneficios sustanciales en términos de la SLE y de la SG. El paclitaxel secuencial (AC seguido de P) y el docetaxel tanto en combinación (TAC) como secuencial (FEC seguido de D) están demostrando resultados superiores a los de los regímenes que contienen antraciclinas en las pacientes con ganglios comprometidos.

Pero los dos miembros de la familia de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) comparten algunas características diferentes en términos del perfil preclínico y, aun más importante, en términos del perfil clínico y los resultados. Están surgiendo dos diferencias clínicas principales. La primera está relacionada con su distinta relación eficacia-toxicidad, según la dosis y el esquema: con ambos agentes se puede obtener una eficacia comparable (paclitaxel administrado semanalmente o 100 mg/m² de docetaxel en 1 hora), pero la practicabilidad y la toxicidad deben ser consideradas apropiadamente, al enfrentarse a la decisión clínica. La segunda diferencia clínica se relaciona con la integrabilidad de los taxanos en los regímenes que contienen antraciclinas-taxanos, secundaria a las distintas interacciones farmacocinéticas entre ambos tipos de drogas.

Las estrategias sobre la base de la combinación entre taxanos y otros agentes quimioterapéuticos y terapias dirigidas probablemente ejercerán un impacto no sólo sobre la selección del taxano sino también en la elección y el esquema de administración de nuevas combinaciones. Este tipo de abordaje fue seguido en el diseño del estudio de adyuvancia BCIRG 006, en el que una rama incluyó un régimen que no contenía antraciclinas (docetaxel, carboplatino y trastuzumab o TCH). Las razones se debieron a dos hechos: 1) datos preclínicos sumamente sinérgicos entre docetaxel, trastuzumab y carboplatino; 2) la observación de cardiotoxicidad inaceptable al combinar doxorubicina y trastuzumab. Al considerar el papel y la eficacia emergentes de las terapias dirigidas, los taxanos constituyen en la actualidad la familia de quimioterapéuticos más potentes para el cáncer de mama, y sin duda serán incorporados en la mayoría de los programas de desarrollo de nuevas drogas.

En conclusión, todos los resultados disponibles confirman la capacidad de los taxanos de ejercer un impacto en la historia natural del cáncer de mama. En la actualidad, deberían ser considerados en la práctica clínica como parte de la estrategia terapéutica para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama temprano. En general, se llevó a cabo un gran número de estudios de adyuvancia con taxanos y se aguardan resultados adicionales, con el objetivo de aprovechar las ventajas de estos compuestos en el abordaje de las pacientes con cáncer de mama.

Recepción: 29/09/2005 - Aprobación: 06/10/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

El autor manifiesta haber recibido «subsidiarios para investigación de Aventis y Bristol-Myers Squibb».



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía y full text.

B - Bacterioterapia con Lactobacilos Probióticos para la Prevención de Infecciones Urogenitales



María Elena Nader-Macías

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Doctor en Bioquímica. Vicedirector de CERELA; Investigador Principal de CONICET; Profesor Asociado de Microbiología UNSTA, Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET), San Miguel de Tucumán, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Cangemi R, Santos V, Cecilia M, Silva C, Nader-Macías ME. Effect of antibiotics in the kinetics of colonization of *L. fermentum* and *S. pneumoniae* in the respiratory tract of mice. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 3:23-32, 2004.

Página de la autora: www.siiisalud.com/dato/dat046/06109005a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.siiisalud.com/dato/dat046/06109005a.htm

Abstract

Lactobacilli are the predominant microorganisms in the gastrointestinal and urogenital tracts of human beings and homeothermic animals. They are also used for the elaboration of different fermented foods being categorized as GRAS (generally regarded as safe). Even though they are included into different vaginal products in the pharmaceutical market, there are a small amount of evidences of their effectivity in the prevention of urogenital infections. Our research group has isolated human vaginal lactobacilli, selecting those with beneficial or probiotic properties. The technological characteristics to obtain the higher number of viable (biomass) microorganisms and the conditions for the optimal production of antagonistic substances against pathogenic microorganisms (organic acid, hydrogen peroxide, bacteriocins) were determined. In experimental animals (inbreed female BALB/c mice) we demonstrated that the intraurethral administration of lactobacilli does not produce adverse effects or structural or ultra structural modifications in the urogenital tract, effectively preventing urinary tract infections. The complementation of these results with human assays is necessary to demonstrate effectively the intravaginal administration of selected probiotic lactobacilli on the recolonization of urogenital microbiota, the prevention or therapy of different clinical syndromes and their effect on pregnant women, etc, that will allow bacteriotherapy with lactobacilli as a valid alternative to other drugs therapies.

Resumen

Los lactobacilos son los microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal y urogenital del hombre y animales homeotérmicos. También se emplean en la elaboración de diferentes alimentos, lo que los categoriza como GRAS (*generally regarded as safe*). Si bien están disponibles en productos vaginales en el mercado farmacéutico, hay escasas evidencias de su efectividad para la prevención de infecciones urogenitales. Nuestro grupo de trabajo aisló lactobacilos vaginales humanos, y seleccionó aquellos con propiedades benéficas o probióticas. Se estudiaron las características tecnológicas para obtener el mayor número de microorganismos vivos (biomasa) y las condiciones para la producción óptima de sustancias antagonistas frente a patógenos urogenitales (ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas). Se demostró en animales de experimentación (ratones BALB/c hembra endocriados) que la administración intrauretral de lactobacilos no produce efectos adversos ni modificaciones estructurales o ultraestructurales, y que previene efectivamente las infecciones urinarias. Es necesaria la complementación de estos resultados con estudios en pacientes para demostrar la efectividad de la administración intravaginal de los lactobacilos probióticos seleccionados en la recolonización de la microbiota urogenital, la prevención o terapia de los diferentes síndromes y cuadros clínicos que afectan el tracto, su efecto sobre mujeres embarazadas, etc., que permitan proponer la bacterioterapia con lactobacilos como alternativa válida a la terapia con otras drogas.

La terapia con probióticos se emplea cada vez con mayor frecuencia para la prevención y terapéutica de diversas infecciones y síndromes clínicos que afectan principalmente el tracto gastrointestinal. El término probióticos implica la administración de microorganismos vivos en número suficiente para ejercer un efecto fisiológico benéfico en el huésped, definición consensuada en la reunión de expertos de ISAPP.¹ En los últimos años se vio una verdadera explosión de publicaciones en esta área puntual de investigación, como metaanálisis y revisiones que sintetizan el efecto benéfico de los probióticos en las diarreas asociadas a antibióticos,² del viajero y por rotavirus,³ y resultados positivos pero no definitivos sobre la administración de probióticos para la enfermedad de Crohn⁴ o en alergias atópicas.⁵

Al mismo tiempo, en el mercado alimentario se incrementó la disponibilidad de una muy extensa gama y variedad de productos probióticos y alimentos funcionales elaborados por empresas internacionales o regionales que proclaman una serie de efectos

benéficos sobre el huésped, algunas veces no demostrados en ensayos clínicos.

Si bien el concepto de reconstitución de la microbiota indígena se estudió en profundidad, y se demostró su efectividad en el tracto gastrointestinal,⁶⁻⁸ este concepto se traslada al restablecimiento del equilibrio ecológico del tracto urogenital para participar así en la prevención de infecciones. Las infecciones que afectan este tracto incluyen aquellas de transmisión sexual (sífilis, gonorrea, VIH, etc.) como las que se producen como consecuencia del ascenso de la microflora perineal, influidas tanto por factores exógenos (tratamientos hormonales, antibioticoterapias, inmunosupresores) como endógenos (embarazo, menarca, inmunodeficiencias primarias). La incidencia de cada una de ellas es significativa porque producen desde esterilidad hasta distintos efectos sobre la salud, tanto de la mujer embarazada como del feto. Asimismo, es cada vez mayor el número de mujeres que sufren infecciones del tracto urinario (UTI) a lo largo de su vida, o bien en la etapa prepuberal o posmenopáusica.

Sobre la base de los antecedentes descritos, nuestro grupo comenzó a investigar sobre la posibilidad de emplear la bacterioterapia con BAL para la prevención y tratamiento de infecciones urogenitales. Debido a que existe una especificidad de huésped en muchos de los componentes de la microbiota indígena,⁹ nos dedicamos a aislar y seleccionar lactobacilos vaginales de origen humano que pudieran ser empleados para la prevención de infecciones urogenitales como una alternativa válida para el empleo de

Patrocinio: Los proyectos de investigación cuyos resultados se vuelcan en el presente trabajo han sido financiados por subsidios de CONICET.

Reconocimiento: Los resultados presentados en este trabajo han dado lugar a las tesis doctorales de los siguientes profesionales: Dra. Clara Silva de Ruiz, Dra. Virginia Ocaña y Dra. Silvana Juárez Tomas. Las cepas probióticas seleccionadas se licenciaron a la empresa italiana Anidral, del grupo Molfin-Ace-Probiotal, para su obtención en gran escala y comercialización mundial.

antibióticos, antimicóticos y/o antiparasitarios, que producen efectos adversos y depleción de la microbiota indígena, con las consecuencias concomitantes. Una vez aislados los lactobacilos de vagina de mujeres de nuestro medio, realizamos el relevamiento de sus propiedades benéficas o probióticas que permitieran su empleo como reconstituyentes de la microbiota indígena y para la prevención de infecciones.¹⁰ Se seleccionaron aquellos microorganismos con una superficie hidrofóbica que les permitiera una mejor adherencia a la membrana de las células epiteliales, o bien a la capa de glicoproteínas mucosas que las recubre, que varía según el estadio del ciclo hormonal. Luego, se seleccionaron los lactobacilos que pudieran producir grandes cantidades de sustancias antagonistas frente a patógenos urogenitales: ácidos orgánicos (por ej. ácido láctico), peróxido de hidrógeno o bacteriocinas.¹¹⁻¹⁴ La capacidad de producir peróxido de hidrógeno se empleó como característica determinante de selección, en base a algunos trabajos publicados en los que se demuestra que pacientes normales tienen prevalencia de lactobacilos H₂O₂⁺ en vagina, mientras que esta población está deplecionada o disminuida en pacientes con síndromes infecciosos.¹⁵⁻¹⁷ La propiedad de producir bacteriocinas en lactobacilos vaginales no fue publicada previamente, por lo que la descripción de *Lactobacillus salivarius*, productor de una bacteriocina termoestable que inhibe varios patógenos genitales¹³ fue uno de los hallazgos más interesantes de nuestro grupo. Ello nos permitiría combinar bacterias vivas con sustancias inhibitorias para su aplicación en el diseño de un producto farmacéutico.

Debido a que todo producto a ser aplicado en seres humanos debe ser probado en animales de experimentación, se trabajó en la implementación de un modelo experimental murino para estudiar la capacidad de colonización de lactobacilos al ser inoculados intrauretralmente. Así, determinamos que en ratones hembra adultas (cepa BALB/c) de dos meses de edad, la dosis óptima debía ser de alrededor de 10⁷ células viables durante tres días para colonizar el tracto urinario, los que permanecían en el tracto hasta el día 7 posinoculación.¹⁸⁻²⁰ Debían ser reinoculadas para lograr un tiempo más largo de colonización. Demostramos que no producen efectos adversos o colaterales en ninguno de los órganos del tracto urinario, ni modificaciones estructurales o ultraestructurales.²¹ Son capaces de prevenir la infección por *Escherichia coli* uropatógeno, en mayor grado si son aplicados preventivamente que terapéuticamente.²² Y si se administran junto con antibióticos²² o con hormonas²³ la respuesta frente al patógeno es más intensa, ya que *E. coli* desaparece del tracto más rápidamente y sin producir un efecto tan agresivo en el huésped. Por otra parte, la administración intravaginal de lactobacilos no produce modificaciones histológicas al ser administrados en el modelo experimental murino.²⁴

El disponer de una serie de lactobacilos probióticos o benéficos implica además el estudio de sus propiedades tecnológicas para su inclusión en un producto de aplicación vaginal. Un producto efectivo para recolonizar el tracto vaginal, de aplicación local, debe contener microorganismos vivos en número no inferior a 10⁷ bacterias, lo que implica obtener una gran cantidad de biomasa microbiana. Para ello se evaluaron los medios de cultivo y condiciones físico-químicas óptimas que permitieran un mayor rendimiento microbiano,²⁵ como la liofilización en presencia de diferentes componentes y excipientes de productos farmacéuticos,²⁶⁻²⁸ para lograr una vida de estante extendida del producto. Por otra parte, se evaluaron las condiciones óptimas de producción de sustancias antagonistas para diseñar productos combinados conteniendo al mismo tiempo bacterias vivas y sustancias inhibitorias de patógenos.²⁹⁻³² Así, se determinó que las condiciones óptimas de producción de bacteriocina de *L. salivarius* son similares a las condiciones de crecimiento.³⁰ Mientras que las condiciones óptimas de producción de peróxido de hidrógeno y de autoagregación son diferentes de las de crecimiento, ya que el metabolito oxidante se produce en mayores concentraciones en agitación, situación en la que inhibe más efectivamente *S. aureus*, microorganismo responsable del síndrome del shock tóxico en usuarias de tampones.^{31,32} Las concentraciones de isómeros de ácido láctico producido por los lactobacilos son diferentes según las condiciones de crecimiento, como la capacidad de autoaglutinar.³²

Los resultados de nuestro grupo permitieron la selección de

Tabla 1. Lactobacilos vaginales seleccionados por sus características probióticas.

Microorganismo	RCRL	Característica probiótica
<i>L. acidophilus</i>	1266	Productor de H ₂ O ₂
<i>L. paracasei</i> ss. <i>paracasei</i>	1289	Productor de H ₂ O ₂
<i>L. johnsonii</i>	1294	Autoagregante y coagregante
<i>L. salivarius</i> ss. <i>salivarius</i>	1328	Productor de bacteriocina
<i>L. gasseri</i>	1259	Productor de ácido láctico

lactobacilos probióticos (resumidos en la tabla 1) con características benéficas que incluyen: capacidad de adherencia a epitelios y mucosas, producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, autoagregación, y sin producir efectos adversos en el modelo animal murino. Estos microorganismos podrán ser incluidos en un producto farmacéutico de aplicación local para la prevención de infecciones urogenitales.

La aplicación clínica de estos productos y su efectividad recién se encuentran en su etapa inicial, con escasas publicaciones en el tema. Si bien este tipo de productos están disponibles en el mercado farmacéutico mundial, no se publicaron las características de los microorganismos ni los efectos beneficiosos o detrimentales en el huésped, con algunas escasas excepciones. El grupo de Reid y col., en Canadá, demostró la efectividad y las propiedades de *L. fermentum* y *L. rhamnosus* en la prevención de las infecciones urinarias y en vaginosis bacterianas.³³⁻³⁶ Otros investigadores están estudiando y realizando ensayos clínicos para evaluar la efectividad de diferentes microorganismos ante la vaginosis bacteriana.³⁷⁻⁴⁷

Los pocos ensayos clínicos publicados dan idea de la promisoría efectividad de la prevención y tratamiento de algunos síndromes específicos por cepas específicas de lactobacilos, lo que sería óptimo para evitar las terapias antimicrobianas con sus concomitantes efectos adversos sobre la salud del huésped.

Las posibilidades de investigación en esta área puntual son amplísimas, básicamente por la característica GRAS de los lactobacilos, lo que permite en teoría su administración sin que sean sujeto de control de determinadas agencias. Pero es necesario profundizar en el conocimiento de los efectos de la administración prolongada de lactobacilos en el tracto urogenital, si es que producen algún tipo de efecto adverso, si tienen algún efecto sobre los parámetros de alta calidad de vida que se emplean como marcadores poblacionales, cuál es el efecto que producen en la mujer embarazada, en qué momento hay que administrarlos, cuál es la dosis y el tiempo óptimos de administración, etc..

Recepción: 02/06/2005 - Aprobación: 07/03/2006

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia y bibliografía.