

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/m² de paclitaxel y 3 000 mg/m² 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/m² administrado durante 3 horas y a continuación gemcitabina en una dosis de 3 000 mg/m² 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 H₂ 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/mm³ o el de plaquetas menor de 70 000/mm³ 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/m² y gemcitabina en una dosis de 3 000 mg/m², 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

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

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: 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

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/ μ l y de plaquetas > 100 000/ μ 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 (celíacos, 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/m² de gemcitabina, mediante infusión intravenosa de 30 minutos, 2 veces por semana, durante las 3 primeras semanas de radioterapia, y 10 mg/m² de cisplatino, 1 hora después de la medicación anterior. Cuatro semanas después de la finalización de la radioterapia, los participantes recibieron 1 000 mg/m² 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/m²) 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/m² de gemcitabina (2 veces a la semana) y 10 mg/m² de cisplatino halló mejor tolerabilidad de ese esquema terapéutico, pero la dosificación del primer agente superior a 45 mg/m² 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

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/m² y 60 frente a 25 mg/m². 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/m² de vinorelbina por vía oral y 1 000 mg/m² 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/m²).

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.siicsalud.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, IIB 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.