

## Artículos distinguidos

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

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

Ledermann J, Raja F

University College London, Londres, Reino Unido

[Management Strategies for Partially Platinum-Sensitive Ovarian Cancer]

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

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

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

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

#### Sensibilidad al platino

##### Recurrencia tumoral sensible al platino

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Definiciones moleculares de la sensibilidad al platino

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

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

#### Terapia farmacológica

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



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

## Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Terapia combinada

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

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

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



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

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

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

### Ensayos aleatorizados

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

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

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

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

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

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

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

### Combinaciones de agentes sin platino

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

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

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

### Estrategias para superar la resistencia parcial al platino

#### Programación semanal de la quimioterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Terapia dirigida a moléculas**

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

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

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

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

#### **Conclusión**

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

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

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

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

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

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

Einhorn L, Brames M, Juliar B, Williams S

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

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

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

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

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

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

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

#### Pacientes y métodos

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

#### Resultados

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

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

#### Discusión

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

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

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

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

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

Zalatnai A

Semmelweis University, Üllői, Hungría

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

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

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

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

únicamente la intervención quirúrgica ofrece la posibilidad de curación.

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

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

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

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

### Bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico

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

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

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

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

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

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

### Inhibición de la angiogénesis

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

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

### Matriz extracelular

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

### Inhibición de la ciclooxigenasa 2

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

### Inhibidores de la farnesil transferasa

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

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

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

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

### Bloqueo hormonal

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

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

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

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

### Otras drogas

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

### Conclusiones

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

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

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

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

Nelson E, Evans C, Lara Jr. P

University of California, Sacramento, EE.UU.

[Renal Cell Carcinoma: Current Status and Emerging Therapies]

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

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

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

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

### Patología

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

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

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

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

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

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

### Etiología

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

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

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

### Factores genéticos

#### Enfermedad de von Hippel-Lindau

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

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

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

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

### **Esclerosis tuberosa**

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

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

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

### **Síndrome de Birt-Hogg-Dubé**

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

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

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

### **Presentación clínica**

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

### **Diagnóstico**

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

### **Estadificación**

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

### **Pronóstico**

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

### **Tratamiento**

#### **De enfermedad localizada**

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

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

#### **De enfermedad metastásica**

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

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

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

### **Terapia biológica**

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

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

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

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

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

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

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

Sultana A, Smith C, Ghaneh P y colaboradores

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

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

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

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

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

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

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

### Metodología del estudio

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

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

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

### Resultados

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

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

### Quimioterapia versus los mejores cuidados paliativos

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

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

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

### Gemcitabina versus FU

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

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

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

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

### Discusión

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



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

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

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

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

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

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

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

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

## Conclusiones

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

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

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

Hesketh P, Chansky K, Gandara D y colaboradores

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

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

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

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

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

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

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

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

### Pacientes y método

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

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

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

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

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

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

### Resultados

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

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

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

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

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

### Discusión y conclusión

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

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

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

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

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

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

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



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