

Artículos seleccionados

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 SIIIC 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.

1 - Modelo de Riesgo para la Predicción de Cáncer de Pulmón

Spitz M, Hong W, Etzel C y colaboradores

University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[A Risk Model for Prediction of Lung Cancer]

Journal of the National Cancer Institute 99(9):715-726, May 2007

La construcción de un modelo predictivo de cáncer de pulmón, con la incorporación de variables fácilmente obtenibles, es de gran ayuda para la detección de los individuos en mayor riesgo, pasibles de beneficiarse con medidas preventivas especiales.

Se considera que alrededor del 85% de los cánceres de pulmón se presentan en personas fumadoras. Se estimó que el riesgo acumulado de esta neoplasia hacia los 75 años, en sujetos que han fumado durante largos períodos, es del 16% en hombres y del 9.5% en mujeres. Dos de los desafíos médicos más importantes en este sentido tienen que ver con la detección de los individuos con mayor riesgo y con la identificación de los posibles factores que intervienen en la aparición del cáncer de pulmón en aquellos que nunca han fumado. Ambos aspectos son de importancia decisiva en salud pública ya que poder evitar el 10% de las muertes anuales asociadas con esta neoplasia es de máxima relevancia. Los pacientes con alto riesgo podrían ser controlados con programas especiales de rastreo que, en cambio, no son útiles en individuos con menor riesgo.

La predicción del riesgo es un hecho habitual en sujetos con posible enfermedad cardiovascular; el modelo habitualmente tiene en cuenta la presión arterial, el antecedente de tabaquismo, los valores de lípidos en sangre y la historia familiar de cardiopatías. Los factores de riesgo identificados en el *Framingham Heart Study* permitieron construir un modelo de predicción de enfermedad coronaria y establecer recomendaciones terapéuticas particulares para los enfermos de más riesgo. Además, la aplicación del modelo puede asociarse con mayor adhesión del paciente a las indicaciones médicas.

En oncología, el modelo de predicción más utilizado es el creado por Gail y col. que permite estimar el riesgo de cáncer de mama en un período determinado. Las mujeres con riesgo alto, según los resultados de este modelo, pueden ser incluidas en un programa especial de rastreo y de estudios genéticos; asimismo, pueden participar en estudios de prevención con quimioterapia. Aunque el modelo es confiable a nivel de población, su exactitud discriminatoria para la enferma individual es moderada. Otros modelos de predicción de riesgo son útiles en cáncer de mama, colorrectal, de ovario, de próstata y melanoma; en cambio no existe un modelo confiable para estimar el riesgo de aparición de cáncer de pulmón. Los modelos anteriores prestaron especial atención al antecedente de tabaquismo, a la edad y al sexo. Uno de ellos es el de Bach y col. que surgió a partir de datos aportados por un amplio estudio aleatorizado que evaluó el efecto del retinol y los carotenos en grandes fumadores y en sujetos expuestos a asbestos. En este trabajo, los expertos incluyen otros factores adicionales de riesgo, aportados por un amplio estudio epidemiológico de casos y controles. El objetivo es crear y validar un modelo de predicción de riesgo de cáncer de pulmón. Asimismo, se construyeron modelos de variables múltiples para cada uno de los grupos: sujetos que nunca fumaron (NF); pacientes que fumaron alguna vez (fumadores en el pasado, FP) y los fumadores actuales (FA). En cada modelo se

incorporaron las variables con efectos significativos y el riesgo absoluto se calculó en presencia de otras causas de muerte. Los índices de riesgo ordinal permitieron elaborar el modelo final.

Métodos

Los casos y controles eran participantes de un estudio de epidemiología molecular, reclutados en el *Thoracic Center* de la Universidad de Texas desde julio de 1995. Los enfermos tenían diagnóstico reciente de cáncer de pulmón y se incluyeron antes del inicio de la quimioterapia o de la radiación. Se intentó incorporar especialmente enfermos de grupos minoritarios, pacientes más jóvenes (menos de 50 años) y sujetos NF. Los controles fueron comparables en términos de edad, sexo, origen étnico y tabaquismo. En la primera entrevista se obtuvo información relacionada con las características demográficas, el antecedente de tabaquismo, la ocupación, la exposición específica a diversas sustancias en relación con el trabajo o la actividad recreativa, los antecedentes médicos y la historia de cáncer en los parientes de primer grado. Los NF fueron sujetos que no fumaron en ningún momento y aquellos que fumaron menos de 100 cigarrillos en su vida; los individuos que fumaron por lo menos 100 cigarrillos en su vida pero que dejaron de fumar más de 12 meses antes del diagnóstico de cáncer de pulmón o de la entrevista inicial se consideraron FP; los restantes se consideraron FA. Se tuvo en cuenta la duración del hábito de fumar; el número de cigarrillos fumado por día, la edad en el momento de comenzar a fumar, la exposición pasiva al humo del tabaco (EPT), la historia familiar de cáncer, la exposición a asbestos relacionada con la ocupación o la industria y la exposición regular (8 horas por semana) o prolongada (al menos durante un año) a otras sustancias químicas (solventes, limpiadores, aceites, nafta y alquitrán, entre otros), vapores o polvos. También se registró el antecedente de asma, enfisema y fiebre del heno. Todos los participantes residían en Texas y el análisis se limitó a los sujetos blancos no hispanos.

Se creó una cohorte de prueba (75%) y una de validación (25%) con la finalidad de construir el modelo predictivo de riesgo y de evaluar el rendimiento de cada uno de los tres modelos por separado. En primer término, todas las posibles variables de riesgo se estudiaron en modelos de regresión logística para determinar el efecto principal según el tabaquismo y el sexo. Las diferencias en la distribución de las variables demográficas entre los casos y los controles se evaluaron con la prueba de chi cuadrado. En el análisis univariado se tuvo en cuenta la edad en el momento de la interrupción del hábito de fumar (antes de los 42 años; entre los 42 y los 53 años, y a los 54 años o más) y la cantidad de cigarrillos fumada. Se calcularon los *odds ratio* (OR) como estimaciones del riesgo relativo.

Los factores significativamente asociados con riesgo de cáncer de pulmón en el análisis univariado en los tres grupos se incluyeron en el análisis de regresión de variables múltiples para construir el modelo final. No se registraron diferencias importantes en la estimación del riesgo en relación con el sexo de forma tal que los resultados en hombres y en mujeres se presentan juntos.

Se aplicó el análisis de árbol de clasificación y regresión (CART) para determinar las interacciones fundamentales. Se utilizó la técnica propuesta por Therneau y Atkinson para discriminar los grupos con riesgo bajo y riesgo alto. Los resultados del modelo final de regresión logística se ajustaron por la edad y el sexo.

Cada uno de los tres modelos se evaluó en la cohorte de validación según la metodología de Hosmer-Lemeshow; en un segundo paso se calculó la especificidad y la sensibilidad del modelo de regresión logística mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) con la finalidad de determinar la capacidad de cada modelo para discriminar entre pacientes y controles (un índice de

0.7 refleja un buen poder de discriminación). Por último, los datos de la cohorte de prueba y de validación se combinaron para calcular con mayor precisión el riesgo global.

Para crear un índice simple y lógico para la clasificación del riesgo, los autores generaron una escala numérica en base a los OR del modelo de regresión logística para cada factor de riesgo, significativamente asociado con cáncer de pulmón en el modelo respectivo de variables múltiples. La sumatoria de los puntos brinda un índice de riesgo alto, intermedio o bajo para cada categoría de tabaquismo. La estimación del riesgo absoluto al año se basó en los métodos de Gail y col. y de Fears y col. También se calcularon los riesgos relativos para hombres y mujeres en cada categoría de tabaquismo. En este paso se aplicó el índice de incidencia específico por edad y sexo que surgió del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) de 2005. El valor, agregan los autores, es el cociente entre el número de casos nuevos y la cantidad de individuos en riesgo en una determinada población.

Resultados

El análisis abarcó 1 851 pacientes con cáncer de pulmón y 2 001 controles. En promedio, los enfermos tuvieron 2 años más que los controles. Asimismo, entre los pacientes había más FA y habían fumado alrededor de 36.1 años mientras que la duración del hábito en los controles fue de 32.7 años ($p < 0.001$). Los pacientes también fumaban más cantidad de cigarrillos por día.

Entre los sujetos NF (330 casos y 379 controles), la EPT (OR de 1.77) o a polvos (OR de 1.48) y el antecedente familiar de cáncer en parientes cercanos (OR de 1.96) fueron factores significativamente asociados con cáncer de pulmón. La enfermedad asmática confirió un aumento no significativo del riesgo de 1.43 veces en los sujetos NF.

Entre los FP (784 casos y 884 controles), el riesgo se elevó sustancialmente en relación con la EPT (OR de 2.07), los polvos (OR de 1.64), vapores (OR de 1.32) y sustancias químicas (OR de 1.25). Asimismo, el riesgo fue mayor en los enfermos con antecedente de enfisema (OR de 2.99), con historia familiar de cáncer (OR de 1.84), con cánceres asociados con el tabaquismo (OR de 1.40) y con el antecedente de fiebre del heno (OR de 0.72).

En los FA (737 enfermos y 738 controles), los factores de riesgo fueron similares a los de los FP con asociaciones estadísticamente significativas para enfisema (OR de 2.69), exposición a polvos (OR de 1.67), vapores (OR de 1.31), sustancias químicas (OR de 1.34) o asbestos (OR de 1.78); el riesgo también aumentó en sujetos con antecedente familiar de cáncer (OR de 1.68) y con neoplasias asociadas con el tabaquismo (OR de 1.58). El riesgo fue menor en pacientes con historia de fiebre del heno (OR de 0.62). Las variables relacionadas con el hábito de fumar también se asociaron sustancialmente con el riesgo de cáncer de pulmón.

En el modelo de regresión logística de variables múltiples basado en la cohorte de prueba y de validación, la EPT y el antecedente familiar de cualquier cáncer se asociaron significativamente con la aparición de cáncer de pulmón en sujetos NF. Entre los FP y FA, la neoplasia se asoció con la exposición al polvo, con la falta de antecedente de fiebre del heno, con el antecedente personal de enfisema, con la historia familiar de cualquier cáncer (para los FP) o con cánceres asociados con el tabaquismo (para los FA) y con la intensidad del hábito (para los FA) y con la edad en el momento de dejar de fumar (para los FP). La exposición a asbestos se asoció con cáncer de pulmón en los FA pero no en los FP.

Se encontraron pocas diferencias en los factores de riesgo entre hombres y mujeres. Sin embargo, en FP la edad en el momento de la interrupción del hábito y la falta de antecedente de rinitis alérgica se asociaron sustancialmente con cáncer de pulmón en hombres pero no en mujeres. En los FA, la exposición a asbestos se acompañó de más riesgo sólo en varones. En los modelos CART, la EPT y el antecedente familiar de cáncer se asociaron fuertemente con el riesgo de cáncer de pulmón en los NF. En los FP, el enfisema fue un importante factor de riesgo (OR de 4.55), seguido por la exposición al polvo en sujetos sin enfisema (OR de 2.35). En los FP sin enfisema y sin exposición al polvo, la mayor edad en el momento en que se dejó de fumar se asoció con un

aumento del riesgo de 1.88. La combinación de exposición al polvo y el antecedente familiar resultó en un OR de 3.41. Entre los FA, el enfisema fue el principal factor de riesgo (OR de 4.20) mientras que el tabaquismo intenso confirió aumento del riesgo en los FA sin enfisema.

En un paso posterior, los autores realizaron el proceso de validación en tres fases. Los modelos de riesgo estuvieron bien calibrados. EL ABC fue bajo para los NF y para los FA (ABC de 0.57 y de 0.58, respectivamente) y ligeramente más alta en los FP (0.63). Los modelos discriminaron bien los pacientes de los controles. El riesgo absoluto al año en un ejemplo hipotético de un hombre FA con un riesgo relativo cercano a 9 fue de 8.68%, más de 15 veces superior a la incidencia de cáncer específica por edad en hombres blancos, estimada a partir del SEER.

Cualquier modelo de predicción es útil cuando permite tomar decisiones terapéuticas y aplicar el modelo a casos individuales. Para ello, los expertos crearon un índice ordinal de riesgo a partir de los OR de los análisis de regresión logística para los factores de riesgo identificados. El modelo aditivo y de multiplicación brindó esencialmente los mismos resultados. Los índices positivos verdaderos en las categorías de riesgo alto fueron de 69% y de 70% para FA y FP, respectivamente.

Discusión

En el trabajo se utilizaron datos de un amplio estudio epidemiológico de casos y controles para crear y validar internamente modelos de predicción para los NF, FP y FA. Además de considerar las variables relacionadas con el hábito *per se* se incorporaron otros factores posibles de riesgo.

Para los NF, el mejor modelo incluyó la EPT y el antecedente familiar de cáncer. Para los FP, la mejor regla predictiva fue la que incorporó el enfisema, la falta de antecedente de fiebre del heno, la exposición a polvo y la historia familiar. En los FA, el modelo más adecuado también incluyó la exposición a asbestos y el antecedente familiar. El riesgo al año calculado en un ejemplo hipotético de un hombre fumador con un riesgo relativo cercano a 9 fue de 8.68, un valor que sin duda justifica la adopción de medidas preventivas y de rastreos particulares. Un modelo similar permite estimar el riesgo absoluto a los 5 y a los 10 años. Por su parte, el puntaje numérico simplificado puede ser fácilmente aplicado en el ámbito clínico.

Todas las variables que se incluyeron en los análisis tienen una importancia etiológica sustancial en el cáncer de pulmón. De hecho, varios polvos y fibras son considerados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como carcinógenos humanos. Los irritantes (cigarrillo y polvos) originan inflamación del pulmón que se caracteriza por destrucción tisular, trastornos de la vasculatura, remodelamiento de la vía aérea y compromiso de la cicatrización. La inflamación crónica, con permanente daño y reparación y la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, promueven cambios genotípicos y fenotípicos que culminan en transformación maligna.

Los estudios mostraron resultados discordantes entre el cáncer de pulmón y la rinitis alérgica. La asociación inversa podría atribuirse a la mayor vigilancia inmunitaria en pacientes con fiebre del heno y, por ende, con mejor detección y destrucción de células malignas. Por el contrario, otros estudios sugieren que la estimulación inmune crónica se asocia con mutaciones prooncogénicas y mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, la mayoría de los trabajos encontraron una asociación negativa.

El antecedente familiar de cáncer de pulmón también fue un factor estadísticamente importante en el modelo de predicción. La asociación podría obedecer a la presencia de genes compartidos, a los mismos patrones de tabaquismo o a ambos.

Todas las variables consideradas en estos modelos son fácilmente obtenibles en el ámbito clínico; se considera que los modelos de predicción de riesgo contribuyen a un mejor diseño de programas de prevención y permiten discriminar los sujetos con riesgo alto y bajo. Los estudios futuros serán de gran ayuda para confirmar la utilidad clínica de estos modelos.

2 - Terapia Citotóxica en Ancianas con Cáncer de Mama Metastásico: Revisión sobre Seguridad, Farmacocinética y Eficacia

Hamberg P, Verweij J, Seynaeve C

Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[*Cytotoxic Therapy for the Elderly with Metastatic Breast Cancer: A Review on Safety, Pharmacokinetics and Efficacy*]

European Journal of Cancer 43(10):1514-1528, Jul 2007

Las pacientes ancianas que presentan cáncer de mama metastásico habitualmente desean recibir tratamiento, lo que contrasta con la opinión de muchos oncólogos. Los conocimientos actuales no indican que el abordaje en esta edad deba diferir del aplicado en pacientes más jóvenes.

En la mayor parte de los países desarrollados, el cáncer de mama (CM) permanece como el más común de los tumores malignos femeninos; de los cuales más de la mitad de los casos se presentan en mujeres de 65 años y mayores. La quimioterapia (QT) paliativa debe ser considerada en ancianas que presentan metástasis con receptores hormonales negativos, progresión sin respuesta a la terapia endocrina, compromiso visceral, rápido crecimiento o enfermedad amenazante para la vida.

Características relacionadas con la edad

Aunque no existe una edad de corte comúnmente aceptada para definir como «ancianas» a las pacientes, los datos disponibles indican que los médicos las consideran y tratan como tales a partir de los 65 años. En este grupo etario se observa un predominio de tumores negativos para EGFR/Her2Neu y con receptores estrogénicos (RE) positivos, que es un perfil de baja agresividad; sin embargo, también es más probable que en este grupo el diagnóstico se efectúe en estadios más avanzados, con tratamiento insuficiente y mayor frecuencia de enfermedad metastásica. Otro factor a considerar es la expectativa de vida, ya que una mujer saludable de 65 años puede tener una expectativa de 19.5 años más. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad impactan en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la terapia sistémica, que pueden influir en la elección de un esquema determinado. Estos cambios incluyen variaciones en la composición corporal, menor absorción gastrointestinal, descenso en la tasa de filtrado glomerular, alteraciones en el metabolismo hepático de las drogas, médula ósea con menor celularidad, gasto cardíaco reducido, menor perfusión de los órganos y afección neurológica.

Percepciones de las pacientes y los médicos

En la decisión de efectuar QT por cáncer de mama metastásico (CMM) deben considerarse aspectos como la aceptación del tratamiento, la correcta selección de las pacientes en base al balance entre toxicidad y beneficios, y la elección del esquema más adecuado. Se ha informado una alta aceptación (71% a 78%) entre mujeres de 70 y más años, para recibir QT de elevada toxicidad como las combinaciones de platino y taxanos, con cifras de 89% a 100% para regímenes más suaves, como la vinorelbina en esquema semanal.

Resulta complicada la selección individual de las pacientes, ya que la edad no es el único factor que determina la reserva funcional o la fragilidad de cada una. La edad creciente se asocia con mayor prevalencia de comorbilidades y uso concomitante de otros medicamentos; sin embargo, en la práctica son muy pocos los oncólogos que trabajan en conjunto con un especialista en geriatría o al menos realizan alguna clase de evaluación geriátrica (12%). Antes de proponer QT adyuvante, el 59% de los oncólogos no aplica ninguna herramienta para valorar el estado funcional, pese a que se ha informado la utilidad de la escala *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) como predictor de actividad o toxicidad. La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica ha recomendado la realización de una evaluación geriátrica general como medio de predecir el riesgo de toxicidad,

pero no existen evidencias que permitan considerar estas recomendaciones como una normativa.

Consideraciones sobre QT adyuvante en pacientes ancianas

En pacientes mayores de 65 años, el riesgo de toxicidad asociado con la QT adyuvante se relaciona más con el tipo de esquema (CMF, taxanos o antraciclinas) que con la edad o presencia de comorbilidades; así, la aparición de neutropenia aumenta con la edad, la toxicidad no hematológica parece no variar, y parecen producirse menos náuseas y vómitos en la tercera edad. No se ha demostrado que la calidad de vida de las pacientes ancianas que reciben QT sea inferior a la de las más jóvenes. Así, existe una tendencia a tratar con mayor frecuencia las ancianas con CM, pero no se deben proyectar los datos sobre QT adyuvante al manejo de pacientes con CMM.

QT para enfermedad metastásica

Los datos sobre eficacia y tolerabilidad de la QT en ancianas provienen de estudios en fase I y II, con escaso número de casos, o bien del análisis retrospectivo de subgrupos de ensayos aleatorizados, por lo que presentan limitaciones. También existe un sesgo de inclusión, ya que las ancianas seleccionadas presentaron en su mayoría (70% a 100%) buenos puntajes en las escalas de desempeño funcional, que no coinciden con los esperables para un grupo real de pacientes similares.

QT de agente único

Antraciclinas y antracendionas

La cardiotoxicidad es uno de los mayores problemas de las antraciclinas, pero no existen informes sobre la doxorubicina como agente único en estos casos, ni sobre su cardiotoxicidad. Se ha informado que la forma pegilada liposomal se asocia con menor cardiotoxicidad, también en ancianas, aunque en mayores de 70 años con CMM, la incidencia fue similar a la observada en pacientes más jóvenes. La actividad antitumoral de la doxorubicina pegilada no fue afectada por la edad, pero su toxicidad en regímenes de 60 mg/m² durante 6 semanas resultó superior en pacientes de 70 años o más, aunque dicha diferencia no se comprobó en dosis inferiores (50 mg/m² durante 4 semanas).

La epirubicina, poco utilizada en pacientes más jóvenes, fue evaluada en ancianas con un régimen semanal y mostró actividad antitumoral con un perfil de toxicidad aceptable, aunque con un aparente descenso en su depuración.

El uso de la idarrubicina en CM es escaso pese a su atractiva administración oral. Su empleo en ancianas con CMM se asoció con toxicidad grave dependiente de la dosis e incluso muertes; sin embargo, este mal resultado no pudo predecirse en una amplia evaluación geriátrica, probablemente por el escaso tamaño de la muestra. El área bajo la curva (ABC) para la idarrubicina y sus metabolitos no se correlacionó con la edad, pero fue significativamente superior en los casos con neutropenia grado 3-4.

La mitoxantrona es de limitada aplicación en la tercera edad por la neutropenia pese a su buena actividad antitumoral y a que no mostró alteraciones en la farmacocinética relacionadas con la edad.

Taxanos

Se ha efectuado estudios con paclitaxel y docetaxel en ancianas con CMM, utilizados en regímenes semanales, mientras que el docetaxel en 3 dosis semanales se asoció con resultados contradictorios y poco concluyentes.

En pacientes de 70 años o más descendió significativamente la depuración del paclitaxel libre, al igual que el volumen de distribución en equilibrio estable; asimismo, la farmacodinamia hematológica fue similar al usar 100 mg/m² de paclitaxel en pacientes jóvenes y 80 mg/m² en ancianas, con igual disminución de leucocitos. Este esquema mostró eficacia y toxicidad comparables, pero las pacientes de menor edad habían sido más intensamente tratadas previamente, incluso con taxanos. La evaluación de 102 pacientes mayores de 65 años que recibieron 3 dosis semanales de paclitaxel por diversos tumores (CM en 23

casos), demostró que la mayor edad se asoció con depuración disminuida y mayor exposición total, con un nadir del recuento absoluto de neutrófilos más bajo pero sin diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos.

La principal razón para interrumpir el paclitaxel semanal fue la fatiga, referida por el 32% de las pacientes; asimismo, el uso de escalas de valoración geriátricas no ayudó a predecir actividad ni toxicidad. No obstante, los beneficios clínicos informados para los esquemas de paclitaxel semanal en ancianas con CMM fueron de 58% a 83%.

La depuración del docetaxel no parece modificarse por la edad, pero las pacientes de al menos 65 años resultaron más sensibles a la neutropenia, que estuvo correlacionada con la exposición y no con la edad. La ausencia de un efecto propio de la edad sobre la farmacocinética del docetaxel fue confirmada en estudios posteriores, que también mostraron que los puntajes indicadores de dependencia y mayor nivel de depresión, se asociaron con prolongación del $T_{1/2}$ terminal.

También para el docetaxel el evento adverso más informado en este grupo etario fue la fatiga y astenia; pero su uso en esquemas semanales brindó un 48% a 72% de beneficios clínicos en estas pacientes.

Alcaloides de la vinca

Dentro de esta familia de inhibidores de la polimerización de los microtúbulos, el único agente estudiado en ancianas con CMM ha sido la vinorelbina, y los informes coinciden en señalar la ausencia de alteraciones farmacocinéticas. Se detectó una correlación entre neutropenia, ABC y depuración de vinorelbina, con constipación y neutropenia como las principales manifestaciones de toxicidad; asimismo, las repuestas objetivas se comprobaron en el 30% a 38% de los casos y en el 33% a 38% se logró también la estabilización de la enfermedad.

Fluoropirimidinas

En pacientes de la tercera edad se observó descenso en la depuración de 5-fluorouracilo (5-FU) cuando se administró por vía intravenosa continua, pero cuando se empleó como prodroga (capecitabina), los estudios detectaron correlación entre ABC, concentraciones pico y neutropenia. No se comprobó que la edad afecte la actividad enzimática de metabolización del 5-FU.

En las pacientes de mayor edad con CMM no fue posible alcanzar la dosis estándar de capecitabina (1 250 mg/m² dos veces al día, en los días 1 a 14) debido a toxicidad letal (muerte por diarrea grado 4 en 7% de las pacientes). Pero un investigador demostró que, en este grupo, se logró mejor tolerancia con una dosis reducida de 2 000 mg/m² diarios. La incidencia de diarrea y otras manifestaciones de toxicidad fue superior en mayores de 70 años, comparadas con las pacientes de 65 a 70 años (32% y 10%, respectivamente); asimismo, la depuración de creatinina se relacionó en forma inversa con la incidencia de náuseas y estomatitis. La actividad de la capecitabina mostró una tasa de beneficio clínico de 70% a 82%, superior en pacientes que no habían recibido QT con anterioridad.

La diarrea severa, de grado 3-4, se presentó en el 40% de los casos tratados con UFT (tegafur-uracilo) oral, con un 20% de abandonos del tratamiento luego del primer ciclo, por toxicidad gastrointestinal.

En ancianas con CMM también se comprobó diarrea como principal evento adverso cuando fueron tratadas con doxifluridina, pero no se vio afectada la tolerabilidad. En tanto, la tasa de respuesta en pacientes que no habían recibido QT con anterioridad fue superior a la de los casos con tratamientos previos (30% y 18%, respectivamente).

Regímenes combinados

Aunque varios de los esquemas combinados aceptados para CMM se han evaluado en ancianas, la mayor parte de los trabajos presentan limitaciones importantes. La evaluación de 5 ensayos sobre regímenes combinados para tratamiento de CMM, en los cuales las pacientes de edad mayor o igual a 70 años fueron comparadas con las < 50 y de 50 a 69 años, no mostró

diferencias significativas en la densidad de dosis, actividad o toxicidad entre los grupos, pese a que el puntaje de estado funcional era peor en las pacientes de mayor edad.

Ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF)

Las pacientes de 65 o más años reciben CMF en un esquema modificado, con ajuste de las dosis de ciclofosfamida y metotrexato en base al valor de la depuración de creatinina. Pero no se observaron correlaciones de la toxicidad ciclo a ciclo o los parámetros hematológicos, con la edad o la depuración de creatinina, aunque sí hubo relación entre la mayor edad y la incidencia de náuseas y vómitos. Las tasas de respuesta al CMF modificado no se alteraron en la tercera edad, pero la supervivencia general en mayores de 80 años fue peor.

No se comprobaron claros efectos de la edad sobre la farmacocinética de los componentes de CMF, aunque parece existir un leve incremento en la depuración de metotrexato por aumento de la tasa de filtrado glomerular.

Basados en antraciclinas/antracendionas

El uso de QT basada en doxorubicina en la tercera edad fue evaluado por análisis retrospectivo de subgrupos, en 18 estudios que reunieron 244 pacientes de al menos 65 años. Los resultados sugieren una disminución de las tasas de respuesta en las ancianas, aunque fueron similares la supervivencia general y el tiempo hasta la progresión al compararse pacientes de 50 a 69 años y de 65 años o más, con igual toxicidad hematológica pero una intensidad de dosis inferior en las pacientes mayores. Asimismo, la farmacocinética de los esquemas combinados con ciclofosfamida y doxorubicina no mostró diferencias relacionadas con la edad.

Los regímenes con ciclofosfamida e idarrubicina fueron evaluados en pacientes de edad mayor o igual a 65 años, con resultados que señalaron a la neutropenia grado 4 y la fiebre como los factores limitantes de la dosis. Con otros esquemas comparables se observó menor aparición de neutropenia grado 3-4, con un alto porcentaje de pacientes beneficiadas (43% a 69%).

La combinación FEC (5-FU, 4-desoxiepírrubicina y ciclofosfamida) no mostró diferencias por grupos de edad entre menores y mayores de 70 años, mientras que en un estudio en fase II que evaluó ancianas tratadas con una combinación de mitoxantrona, leucovorina y 5-FU, se encontró buena actividad, sin toxicidades graves.

Otras combinaciones

Al evaluar la combinación de vinorelbina y capecitabina en pacientes de 65 años o más, estratificadas por la existencia de metástasis óseas, se encontró mayor toxicidad hematológica en presencia de compromiso óseo.

El tratamiento con vinorelbina y gemcitabina en mayores de 65 años se asoció con toxicidad gastrointestinal y hematológica de grado 3-4, pero con beneficio clínico en el 74% de las pacientes; asimismo, mejoraron los datos indicadores de calidad de vida. Otro estudio con el mismo esquema en mayores de 70 años presentó bajas tasas de respuesta y debió discontinuarse por toxicidad grave en el 25% de las pacientes.

Ensayos aleatorizados

Sólo se han publicado 2 ensayos aleatorizados con adecuado tamaño de muestra. Uno de ellos evaluó pacientes mayores de 55 años en un estudio en fase II, con asignación al azar para recibir capecitabina y CMF intravenoso en una relación de 2:1. Las edades promedio fueron de 69 y 70 años para capecitabina y CMF, respectivamente, y las tasas de beneficio clínico observadas en el primer grupo tuvieron diferencias tan significativas que motivaron la finalización anticipada del ensayo. En el grupo con CMF, la principal toxicidad fue gastrointestinal, mientras que con capecitabina se presentaron toxicidades no hematológicas grado 3-4, con síntomas gastrointestinales, fatiga y síndrome mano-pie.

El otro estudio aleatorizado fue un ensayo en fase III que comparó ancianas con CMM tratadas con gemcitabina o epírrubicina, en ambos casos como agente único en esquemas

semanales. El grupo con gemcitabina presentó trombocitopenia y neutropenia como principales toxicidades, mientras que en 27% de las pacientes con epirrubicina se comprobó disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda de al menos 10%; asimismo, el 24% de este grupo presentó eventos cardíacos clínicamente relevantes, en contraste con el 17% observado entre las tratadas con gemcitabina. La interrupción de la terapia debida a eventos adversos graves ocurrió en ambos grupos (8.5% con epirrubicina; 6.1% con gemcitabina; $p = 0.44$); además, se produjeron 28 muertes, de las cuales 3 se consideraron relacionadas con la terapia y ocurrieron en pacientes mayores de 70 años tratadas con gemcitabina. El aumento de edad se asoció con variaciones en la toxicidad, con mayor frecuencia de leucopenia (no neutropenia) y mucositis en el grupo con epirrubicina, y toxicidad pulmonar en pacientes tratadas con gemcitabina; asimismo, la tasa de respuesta fue significativamente superior con epirrubicina (40.3% *versus* 16.4%), al igual que el tiempo hasta la progresión (6.1 meses *versus* 3.4 meses) y la supervivencia general (19.1 *versus* 11.8 meses), en comparación con gemcitabina.

Agentes biológicos

El uso de agentes biológicos como trastuzumab o bevacizumab, dirigidos a blancos moleculares, no ha sido evaluado hasta el momento en el tratamiento del CMM en pacientes de la tercera edad, pero los datos obtenidos por análisis retrospectivos no mostraron relación entre edad y toxicidad.

Consideraciones

Al igual que en pacientes más jóvenes, el objetivo del tratamiento del CMM en ancianas es principalmente la paliación de los síntomas, con preservación de la mejor calidad de vida posible, además de prolongar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia general. Existe una cierta resistencia entre los oncólogos a tratar a las ancianas con QT, en gran parte debido a una apreciación subjetiva del estado general, postura que no es compartida por las pacientes.

Los informes señalan que tanto los regímenes de QT combinados como los de agente único son efectivos y bien tolerados en la tercera edad, pero debido a las limitaciones de los estudios no se puede recomendar un esquema estándar que resulte óptimo. Las recomendaciones actuales para tratamiento citotóxico en ancianas con CMM no están basadas en evidencias, por lo que parece razonable adoptar los esquemas aceptados para pacientes más jóvenes, como los basados en antraciclinas y taxanos; asimismo, la posibilidad de utilizar la vía oral hace especialmente convenientes los regímenes con capecitabina.

La neutropenia es uno de los mayores problemas que presentan las terapias citotóxicas en la tercera edad, y no existen datos sobre el uso de factores estimuladores de las UFC en las pacientes con CMM. Las normas disponibles reconocen la edad avanzada como factor de riesgo para la aparición de fiebre por neutropenia, al tiempo que aceptan la posibilidad de utilizar factor estimulador de granulocitos en casos de alto riesgo; no obstante, aún resta establecer si estos avances pueden traducirse en una mejor supervivencia de las pacientes con CMM.

Conclusiones

Las ancianas con CMM expresan un elevado interés en recibir QT, lo cual confronta con la resistencia de los oncólogos a indicar este tipo de tratamiento en pacientes mayores, al tiempo que la escasez y limitaciones de los informes publicados no contribuyen para quebrar esta resistencia. Aparte de los instrumentos habitualmente utilizados en la población general de pacientes con CM, no existen actualmente otras opciones que permitan predecir la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos en ancianas; pero este grupo parece presentar un riesgo aumentado de neutropenia durante la QT citotóxica. Las toxicidades de los diferentes regímenes de QT resultan comparables en algunos casos, pero en otros se observan patrones de toxicidad alterados, asociados con la mayor edad.

Los informes sobre diferencias farmacocinéticas entre pacientes ancianas y jóvenes, tratadas con regímenes citotóxicos

específicos, podrían servir para adaptar dichos regímenes al tratamiento de las ancianas, aun cuando esta adaptación permitiera únicamente reducir la incidencia de neutropenia.

Por el momento, y a la luz de los datos disponibles, no parece necesario un abordaje diferente para las pacientes de la tercera edad con CMM, ya que no se puede recomendar ningún esquema que resulte óptimo para estos casos. La opción más adecuada parece ser el tratamiento dentro de protocolos de estudio que permitan incrementar los conocimientos y obtener información basada en evidencias.

 Información adicional
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93542

3 - Consideraciones Clínicas en la Optimización de Gemcitabina y Taxano como Terapia de Primera Línea en Cáncer de Mama Metastásico

Zielinski C

Medical University Vienna, Viena, Austria

[Clinical Considerations in the Optimisation of Gemcitabine plus Taxane as First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer]

European Journal of Cancer Supplements 5(1):17-22, Ene 2007

El uso de combinaciones de gemcitabina con taxanos ha demostrado resultados prometedores como terapia de primera línea del cáncer de mama metastásico, y la inclusión de nuevos agentes dirigidos brinda mejores perspectivas.

El cáncer de mama es una de las enfermedades malignas que se diagnostican con mayor frecuencia y constituye la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. En el presente trabajo se exponen las consideraciones clínicas actuales sobre la optimización del manejo del cáncer de mama metastásico (CMM), con combinaciones de gemcitabina y taxanos como terapia de primera línea.

En el año 2006 se publicaron las conclusiones de la reunión del *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*, elaboradas en una reunión de consenso sobre el tratamiento del CMM. En ellas se recomienda la quimioterapia (QT) basada en antraciclinas en ausencia de tratamiento previo; al tiempo que, en aquellos casos con recaídas luego de los 12 meses, sugieren reiniciar el tratamiento con estricta vigilancia de la dosis acumulativa. Las combinaciones de antraciclinas y taxanos son recomendadas en dichas normas como terapia de primera línea en pacientes que presentan síntomas o enfermedad rápidamente progresiva.

Optimización de la terapia para el CMM

Las pacientes que han sido previamente tratadas con antraciclinas, habitualmente reciben monoterapia con taxanos solos o bien asociados con algún antimetabolito, como capecitabina o gemcitabina. Ambos esquemas prolongan la supervivencia significativamente, con resultados superiores a los de los taxanos solos, pero es necesario optimizar su uso en base a su eficacia y toxicidad.

Fundamentos preclínicos para combinar gemcitabina con un taxano

Existe actividad sinérgica entre taxanos y gemcitabina, la que ha sido demostrada por los resultados de estudios preclínicos *in vitro* sobre líneas celulares MDA-MB-468, MCF-7 y MDA-MB-231 tratadas con taxano.

Evidencias clínicas para combinar gemcitabina con un taxano

La actividad sinérgica también fue evidenciada en un estudio en fase II, al tratar 50 pacientes con CMM que presentaban

enfermedad estable o progresiva con docetaxel, las cuales recibieron 4 o más ciclos de gemcitabina (900 mg/m²) y docetaxel (100 mg/m²). Con este régimen se lograron respuestas en el 46% de los casos (3 respuestas completas [RC] y 20 parciales [RP]).

Fueron revisados 7 estudios sobre gemcitabina y paclitaxel, los que presentaron tasas de respuesta general (TRG) de entre 40% y 71% y cifras de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (THPE) de 7.2 a 16.6 meses; mientras que en los 13 trabajos que evaluaron gemcitabina con docetaxel los resultados mostraron TRG de 33% a 79% y 5.7 a 13.6 meses de THPE.

Estudios en fase III sobre gemcitabina con paclitaxel

Se analizaron pacientes con CMM que previamente habían recibido QT neoadyuvante basada en antraciclinas, asignadas al azar para ser tratadas con paclitaxel (175 mg/m²) y gemcitabina (1 250 mg/m²) cada 21 días, o bien paclitaxel solo en igual dosis. Se obtuvieron resultados notablemente significativos, con TRG muy superiores en el grupo de terapia combinada (40.8% [IC 95%: 34.9 a 46.7%] versus 22.1% [IC 95%: 17.1 a 27.2%]; $p < 0.0001$); asimismo, las cifras de supervivencia libre de progresión (SLP) fueron muy alentadoras, a favor de la terapia combinada frente a la monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 0.65 [0.524-0.805]; $p < 0.0001$).

El grupo de tratamiento combinado presentó cifras de supervivencia general significativamente mejores que las observadas con paclitaxel solo, con 18,5 y 15,8 meses, respectivamente (HR = 0.78 [0.63-0.96]; $p = 0.018$); asimismo, en los pacientes con puntajes de estado funcional por escala de Karnofsky superiores a 90, se obtuvieron valores de HR = 0.57 (IC 95%: 0.45-0.72; $p < 0.0001$).

Los eventos adversos asociados con la terapia combinada de gemcitabina y paclitaxel en pacientes con CMM no parecieron superar su eficacia, ya que la toxicidad hematológica se presentó en forma comparable en ambos grupos, bajo la forma de anemia (grado III: 6% versus 2%; grado IV: < 1% versus 0) y trombocitopenia (grado III: 5% versus 0; grado IV: < 1% versus 0). No obstante, la rama de terapia combinada presentó mayores niveles de neutropenia, sin relevancia clínica (grado III: 31% versus 4%; grado IV: 17% versus 7%) al tiempo que el mismo grupo requirió transfusiones de glóbulos rojos con mayor frecuencia (10% versus 4%), sin que esto se considerara un inconveniente. Tampoco fue significativa la toxicidad no hematológica, con similar incidencia de episodios de grado III en las 2 ramas del estudio, correspondientes a neuropatía sensitiva (5% y 4%), motora (2% y < 1%), emesis (2% en ambos grupos), fatiga (6% y 1%), diarrea (3% y 2%) y disnea (2% y 0%), con terapia combinada y paclitaxel solo, respectivamente.

Las pacientes tratadas con gemcitabina y paclitaxel se beneficiaron adicionalmente con una mejoría en la calidad de vida, medida por el listado de síntomas de Rotterdam, con un marcado incremento desde los puntajes basales luego de recibir 5 y 6 ciclos de QT, lo que no ocurrió con paclitaxel solo. El grupo con terapia combinada también se vio favorecido con mejores tasas de respuesta, SLP, supervivencia general y valoración de la calidad de vida.

Docetaxel con gemcitabina versus docetaxel con capecitabina

Un grupo de pacientes con CMM pretratadas con antraciclinas fue evaluado en un estudio en fase III, en el cual se las asignó al azar para recibir docetaxel (75 mg/m²) y gemcitabina (1 000 mg/m²), o docetaxel en igual dosis combinado con capecitabina (1 250 mg/m² en dos dosis diarias), ambos esquemas en ciclos de 21 días. Se utilizaron los siguientes factores pronósticos para estratificar a las pacientes: primera o segunda línea de tratamiento por CMM, presencia o ausencia de enfermedad visceral, terapia adyuvante previa con taxanos y puntuación en la escala de Karnofsky. La SLP fue el criterio primario de valoración, mientras que entre los criterios secundarios se incluyeron los análisis de TRG, tiempo hasta el fracaso del tratamiento, supervivencia general, toxicidad y calidad de vida. Ambos grupos mostraron valores similares de

SLP a los 6 y 12 meses (59% versus 62% y 20% versus 23%, respectivamente), con una mediana igual, de 35 semanas, lo que coincidió con las TRG (ambos: 32%; $p = 0.9332$) y la mediana del tiempo hasta el fracaso de la medicación (19 y 18 semanas; $p = 0.5056$); mientras que en el grupo de docetaxel y capecitabina, la mediana de la duración de la respuesta fue superior, pero no significativa (36 versus 42 semanas; $p = 0.3131$).

El grupo tratado con docetaxel y gemcitabina mostró menores niveles de toxicidad, con interrupción del tratamiento por eventos adversos relacionados en el 13% de las pacientes, frente al 28% observado en el otro grupo. Las principales manifestaciones de toxicidad fueron las esperables, con síndrome mano-pie en < 1% y 9%, y mucositis en 0 y 2% de las pacientes tratadas con docetaxel y gemcitabina, o docetaxel con capecitabina, respectivamente. Existió una incidencia similar en ambos grupos de otros eventos adversos, como diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, leucopenia y neutropenia; asimismo, la eficacia fue similar en ambas ramas del estudio, pero la toxicidad fue superior en el grupo con capecitabina.

Estudio de combinación de 3 ramas

Se realizó un estudio en fase II de 3 ramas en el cual se evaluaron combinaciones de taxanos con gemcitabina en 210 pacientes con CMM previamente tratadas con antraciclinas en la mayor parte de los casos, las cuales se asignaron al azar para recibir gemcitabina (1 250 mg/m²) y paclitaxel (175 mg/m²) (rama GP1), gemcitabina (1 000 mg/m²) y paclitaxel (100 mg/m²) (rama GP2), o bien gemcitabina (1 000 mg/m²) y docetaxel (40 mg/m²) (rama GD), todos en ciclos de 1 o 2 dosis cada 21 días. Los 3 grupos mostraron escasas diferencias en los resultados, con TRG de 49%, 52% y 52% para GP1, GP2 y GD, medianas de tiempo hasta el fracaso del tratamiento de 6.3, 5.5 y 6.5 meses, y medianas de THPE de 7.5, 7.0 y 7.4 meses, respectivamente. Estos datos señalan que en el tratamiento de pacientes con CMM, la elección de cualquiera de estas combinaciones de gemcitabina y taxanos no parece comprometer la eficacia; sin embargo, la toxicidad hematológica fue elevada en las 3 ramas, con neutropenia grado IV en 18%, 18% y 31% de las ramas GP1, GP2 y GD, respectivamente, y resultó preocupante en este último grupo; por otra parte, no se presentaron valores de trombocitopenia relevantes en ninguna de las 3 ramas.

Tratamiento secuencial versus concomitante con gemcitabina y taxanos

En el manejo del CMM aún resta establecer si es preferible el uso secuencial o concomitante de taxanos y gemcitabina. En un ensayo recientemente finalizado del CECOG que incluyó pacientes pretratadas con antraciclinas y cuyo criterio primario de valoración fue el THPE, se compararon dos esquemas de gemcitabina y docetaxel, uno concomitante y otro secuencial, pero los análisis de toxicidad aún no están disponibles.

Incremento de las dosis o densidad de dosis de gemcitabina

En la optimización de los regímenes combinados de gemcitabina, uno de los aspectos primordiales es el aumento de dosis o de la densidad de dosis, ya que pese a estar demostrado que las dosis convencionales reducen la carga tumoral y el número de células, los informes de numerosos ensayos sugieren que los resultados podrían ser superiores y más rápidos con esquemas de dosis densas, sin el riesgo de recrecimiento de las células tumorales.

Los informes disponibles sugieren que las tasas de respuesta logradas con el aumento de dosis o con esquemas de dosis densas son superiores; así, en el caso específico de gemcitabina y docetaxel se observaron tasas de respuesta de 59% a 75%, mientras que las combinaciones con paclitaxel mostraron tasas de 40% a 71%.

Combinaciones bisemanales

Se analizó la posibilidad de optimizar la combinación de gemcitabina y taxanos por medio del uso de esquemas bisemanales. En 48 pacientes con CMM sin tratamientos previos se administraron 2 500 mg/m² de gemcitabina y 65 mg/m² de

docetaxel, ambos cada 14 días, con resultados sumamente favorables evidenciados por TRG de 75% (IC 95%: 60-86%; 36/48 pacientes), una mediana de THPE de 10.7 meses, y de 32.2 meses para la supervivencia. La toxicidad hematológica grado III/IV predominante fue la neutropenia, que se presentó en el 44% de los casos, mientras que entre las manifestaciones no hematológicas la más frecuente fue la astenia de grado III o, más raramente, IV, observada en un 15% de los casos.

Otro ensayo evaluó un esquema similar, con igual dosis de gemcitabina y 150 mg/m² de paclitaxel en dosis bisemanales, administrado a 43 pacientes con CMM sin tratamientos previos, las cuales mostraron TRG del 71% (n = 30) y 11 casos con RC (26%), acompañadas de niveles bajos de toxicidad. La neutropenia de grado III se observó en el 13%, y la de grado IV en el 17% de las pacientes, mientras que menos del 5% presentaron otras manifestaciones de toxicidad.

La mayor parte de las manifestaciones de neutropenia cursaron sin fiebre por lo que se considera que estos esquemas bisemanales podrían llegar a ser una opción aceptable, bajo evaluación actualmente por ensayos en curso, y que merecen ser más investigados en el futuro.

Combinaciones con trastuzumab o bevacizumab

Una de las propuestas para optimizar estos regímenes es la incorporación de agentes dirigidos a blancos moleculares, como el trastuzumab, cuya efectividad en cáncer de mama con sobreexpresión tumoral del receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es bien conocida. Sin embargo, deben tenerse presentes las posibles interacciones, ya que se observa un efecto sinérgico con las sales de platino, docetaxel y gemcitabina, mientras que la combinación con paclitaxel muestra un efecto aditivo. Así, en pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2, las combinaciones sinérgicas de trastuzumab con otro agente se presentan prometedoras y podrían resultar la mejor opción.

Combinaciones triples con trastuzumab

Varios ensayos han investigado la eficacia del trastuzumab utilizado en combinaciones triples, como un estudio que incluyó 42 pacientes con CMM evaluable, tratadas con paclitaxel y gemcitabina (175 y 1 200 mg/m², respectivamente) asociados con trastuzumab (4 mg en la primera semana, seguidos por 2 mg semanales), cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos o la progresión de la enfermedad. La sobreexpresión de HER2 de 2+ o 3+ evaluada por inmunohistoquímica o fluorescencia por hibridación *in situ* fue uno de los criterios de elegibilidad, además de la ausencia de QT previa y una fracción de eyección ventricular izquierda normal. Se obtuvieron resultados impactantes, con TRG de 62%, 9% de las pacientes con RC, y una mediana del THPE de 196 días; en tanto que aún están en curso los análisis de supervivencia general.

La combinación bisemanal de gemcitabina y paclitaxel asociada con trastuzumab en dosis semanales fue analizada en un estudio multicéntrico en fase II, como terapia de primera línea en 27 pacientes con tumores positivos para HER2. El criterio de valoración fue el aumento en la tasa de respuesta de 42% obtenida previamente en estas pacientes con gemcitabina y paclitaxel, hasta valores de 66% o mayores; los primeros informes señalan resultados alentadores, con TRG de 78% (IC 95%: 58-91%), 7 RC, 14 RP, y 3 pacientes que presentan enfermedad estable o progresiva.

También se han evaluado combinaciones dobles o triples con bevacizumab, un agente de la misma clase que el trastuzumab, utilizado en combinación con paclitaxel solo o asociado con gemcitabina. Este esquema está siendo investigado en un estudio en fase II que se encuentra en etapa de reclutamiento.

Conclusión

A la luz de todos los datos presentados, la combinación de gemcitabina con taxanos ha permitido obtener resultados impresionantes. La combinación con paclitaxel ha demostrado una eficacia clínica muy buena, evidenciada especialmente por las TRG, supervivencia general y THPE, mientras que los

esquemas de gemcitabina con docetaxel también se han mostrado como opciones terapéuticas valiosas y eficaces. Las posibilidades de optimización de estos regímenes residen en aumentar las dosis de gemcitabina, o en los esquemas de dosis densas; asimismo, las modalidades de tratamiento que incluyen agentes dirigidos contra blancos moleculares, como trastuzumab o bevacizumab, muestran resultados prometedores. Los autores expresan que estas nuevas alternativas están siendo investigadas en ensayos de fase II y III actualmente en curso, cuyos resultados se esperan ansiosamente.

 + Información adicional
www.siicslud.com/dato/resiic.php/93544

4 - Manejo del Cáncer de Ovario Recurrente con Terapia Sistémica

Poveda A

Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

[Management of Recurrent Ovarian Cancer with Systemic Therapy]

European Journal of Cancer Supplements 5(1):29-36,
Ene 2007

La recidiva del cáncer de ovario es un fenómeno frecuente. Aunque se conocen varios factores predictivos de respuesta a la quimioterapia de segunda línea, el intervalo que transcurre sin derivados del platino es el parámetro pronóstico más importante.

El cáncer de ovario (CO) es la segunda neoplasia ginecológica más común; se estima que se diagnostican unos 48 000 tumores nuevos por año en Europa y alrededor de 25 500 en Estados Unidos. El CO se asocia con una elevada mortalidad; representa la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, después del de pulmón, de mama y de intestino.

La quimioterapia es el tratamiento paliativo más común en mujeres con enfermedad recurrente; se conocen numerosos factores que predicen la respuesta al tratamiento pero la probabilidad de responder a la terapia de segunda línea se relaciona fundamentalmente con el intervalo libre de platino (ILP). De hecho, en pacientes con enfermedad en recidiva o recurrente, un ILP de menos de 6 meses se acompaña de mal pronóstico.

En la mayoría de las mujeres con CO avanzado, la cirugía de reducción tumoral y la quimioterapia no se asocian con una evolución favorable y la recaída es frecuente. Por lo general se considera que el tiempo que transcurre hasta la recurrencia tiene que ver con la sensibilidad a los taxanos o a los derivados del platino (DP). Habitualmente, la sensibilidad a estos últimos se define en presencia de una respuesta inicial satisfactoria y un ILP de más de 6 meses mientras que las enfermas resistentes a los DP son aquellas con progresión de la enfermedad en el transcurso de la quimioterapia. Estas pacientes habitualmente tienen mal estado general, enfermedad con múltiples localizaciones y tumores de gran tamaño de tipo mucinoso o de células claras. En las pacientes sensibles a los DP, el objetivo de la terapia es prolongar la supervivencia; por el contrario, en las mujeres resistentes a estos agentes, el tratamiento pasa a ser esencialmente paliativo y destinado a mejorar la calidad de vida. En este sentido, sin embargo, la eficacia de un determinado tratamiento sólo puede conocerse mediante estudios que incluyan mujeres con resistencia a los DP.

La *Second International Ovarian Cancer Consensus Conference* de 1998 propuso definir la enfermedad refractaria como aquella que progresa durante el tratamiento o con un intervalo libre de tratamiento (ILT) de 4 meses o menos; las pacientes con respuesta intermedia presentan un ILT de 4 a 12 meses mientras que la enfermedad es sensible cuando el ILT es de 12 meses o

más. Las enfermas con patología refractaria presentan el índice más bajo de respuesta a la terapia de segunda línea.

Influencia del tratamiento posterior a la recurrencia o progresión en los parámetros primarios de evaluación

Este aspecto fue específicamente evaluado en la *Third International Ovarian Consensus Conference* de 2004. No existen dudas de que esta terapia puede afectar la supervivencia global (SG), pero hasta ahora no se pudieron establecer conclusiones definitivas. Además, si bien la SG es un punto importante en la evolución, la supervivencia libre de progresión (SLP) debe representar el objetivo principal en los estudios que evalúan el efecto de los agentes de primera línea.

Eficacia de los esquemas con una única droga en el CO recurrente

Cada vez se dispone de más fármacos para ser utilizados como monoterapia; sin embargo, la mayoría de estas drogas tiene una eficacia limitada en pacientes con CO resistente a los DP. Los estudios aleatorizados que compararon la eficacia de diversos agentes revelaron diferencias entre los hallazgos preliminares y los definitivos. En conjunto, los trabajos indican que las comparaciones entre distintos esquemas con una única droga deben incluir un seguimiento prolongado

Esquemas combinados en comparación con monoterapia

Hasta hace poco, las pacientes con enfermedad sensible a los DP se trataban esencialmente con carboplatino. Sin embargo, amplios estudios mostraron que la quimioterapia combinada es más eficaz que el carboplatino utilizado como único agente en el CO recurrente sensible a los DP.

Estudios de terapias combinadas en pacientes con enfermedad sensible a los DP

Los análisis de supervivencia a largo plazo son más relevantes en enfermas con tumores sensibles a los DP, tal como lo indican los resultados del *International Collaboration in Ovarian Neoplasm (ICON)-4*, del *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)-0199* y del *Arbeitsgemeinschaft für Gynaekologische Onkologie/Ovarian Cancer (AGO-OCAR)-2.2*.

En el ICON-4 se comparó la monoterapia con DP y la terapia combinada con paclitaxel más DP; abarcó 802 pacientes con cáncer sensible a los DP libres de tratamiento durante 6 meses, en 3 países. Las enfermas habían recibido diferentes esquemas de tratamiento de primera línea; los resultados favorecieron al esquema combinado en términos de SG (punto primario de análisis) y de SLP. Después de un seguimiento de 42 meses se registró una mejoría sustancial en la SG y se comprobó que la combinación de paclitaxel más DP se asocia con la mejor evolución. El beneficio se observó en la mayoría de los subgrupos, con excepción de las enfermas con un ILP de 6 a 12 meses o aquellas que habían recibido paclitaxel como terapia de primera línea. Sin embargo, añaden los autores, cabe destacar que los subgrupos incluyeron un número escaso de enfermas por lo que no es posible establecer consideraciones definitivas.

En el segundo trabajo se comparó la monoterapia y la terapia combinada en pacientes con cáncer sensible a los DP. El diseño del GEICO-0199 fue semejante al del ICON-4; comprendió 81 enfermas asignadas a carboplatino o a carboplatino más paclitaxel en dosis de 175 mg/m². El punto primario de evaluación de este estudio en fase II fue el índice de respuesta. Nuevamente, la evolución fue más favorable en las pacientes que recibieron tratamiento combinado (índice global de respuesta del 75.6% en comparación con 50% en mujeres asignadas a una única droga; $p = 0.017$). Las respuestas completa y parcial también fueron superiores en enfermas asignadas a dos drogas. La SLP (mediana) fue de 12.2 meses en el grupo de terapia combinada y de 8.4 meses en las enfermas que recibieron monoterapia (*hazard ratio* [HR] de 0.54, $p = 0.021$). En ninguno de los dos trabajos se encontraron diferencias importantes entre los grupos en la calidad de vida.

En el tercer estudio se comparó la combinación de gemcitabina (1 000 mg/m² en el primer y octavo día) más carboplatino cada 21

días con carboplatino con la misma frecuencia. Este estudio en fase III tuvo como principal objetivo determinar la SLP. Los resultados favorecieron al tratamiento combinado; después del seguimiento de 17 meses (mediana), la SLP fue de 8.6 meses en el grupo que recibió terapia combinada y de 5.8 meses en las mujeres tratadas sólo con carboplatino (HR de 0.72, $p = 0.0031$). Los índices globales de respuesta fueron 47.2% y 30.9% ($p = 0.0016$). La calidad de vida mejoró significativamente más en el primer grupo. El ILP a los 6-12 meses también fue superior en las pacientes asignadas a terapia combinada (7.9 meses y 5.2 meses, HR de 0.69; $p = 0.0311$). Desafortunadamente, la toxicidad hematológica grado III/IV fue sustancialmente mayor en el grupo que recibió dos drogas. El beneficio del esquema combinado se puso de manifiesto cuando el ILP fue de más de 12 meses (9.7 meses y 6.7 meses, HR de 0.72, $p = 0.0254$) así como también en aquellas mujeres que habían recibido con anterioridad DP más paclitaxel (9.7 y 5.9 meses, respectivamente, HR de 0.63, $p = 0.0006$).

En conjunto, los trabajos indican que la terapia combinada que incluye DP es superior a la monoterapia con los mismos agentes en pacientes con CO sensible a estos fármacos. En las mujeres tratadas previamente con paclitaxel más carboplatino y con toxicidad residual, el uso de gemcitabina más carboplatino puede ser una alternativa ya que no se asocia con alopecia, neurotoxicidad u otros efectos adversos. También puede ser una opción en enfermas con recurrencia precoz (6 a 12 meses).

Estudios de combinación en pacientes con tumores resistentes a los DP

El índice de respuesta a una nueva quimioterapia (con DP o sin estos agentes) es inferior al 20%. Los trabajos en fase II mostraron que el índice de respuesta con esquemas que incluyen una dosificación más frecuente de los DP oscila entre 48% y 64%; la mayoría de las enfermas responden en el transcurso de las 8 semanas que siguen al comienzo del tratamiento. La SLP varía de 5 meses (esquemas que incluyen cisplatino más etopósido) a 11 meses (con paclitaxel más carboplatino). No obstante, todavía no se estableció el esquema óptimo de terapia en estos casos.

Gemcitabina en estudios de terapia combinada

La gemcitabina se asocia con un índice de respuesta de aproximadamente 16% y representa una opción promisoriosa en mujeres con CO recurrente previamente tratadas con DP más paclitaxel. En otros estudios, la gemcitabina se asoció con paclitaxel, docetaxel y topotecán y en todos los casos el índice de respuesta sería superior al que se obtiene con gemcitabina como monoterapia. Sin embargo, todavía se requieren estudios controlados. La gemcitabina en combinación con cisplatino es otra opción en pacientes con tumores resistentes a los DP; es posible que esta modalidad revertiera la resistencia a estos últimos agentes. Empero, hasta que se disponga de estudios definitivos, la terapia con un único fármaco debe considerarse la modalidad de elección en mujeres con recurrencia de CO resistente a los DP.

Estudios clínicos de compuestos nuevos y convencionales como terapia de segunda línea en CO

Nuevos agentes contra moléculas blanco

El erlotinib es una molécula pequeña que inhibe el receptor 1 del factor de crecimiento epidérmico (HER1/EGFR), el anticuerpo humanizado pertuzumab que interfiere con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) y el anticuerpo monoclonal que inhibe al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) –bevacizumab– son otros ejemplos de nuevas terapias antineoplásicas. Otros agentes incluyen el inhibidor de tirosina quinasa, imatinib, o el inhibidor de la proteína quinasa C, la enzastaurina.

Nuevos agentes citotóxicos

Las epotilonas son agentes no taxanos que estabilizan el sistema microtubular, tienen actividad contra líneas celulares resistentes a múltiples drogas. Los agentes de este tipo fueron eficaces en CO sensible y resistente a los DP, como monoterapia o en combinación con carboplatino.

Inhibidores de la topoisomerasa

El topotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I que podría ser útil en estas enfermas (en esquemas de administración semanal en vez de diaria). Por ejemplo, el *Gynecologic Oncology Group* (GOG)-146Q compara dos esquemas de topotecán: 4 mg/m²/semana y 1.25 mg/m²; una modalidad que se aplicó en trabajos previos como terapia de segunda y tercera línea en pacientes con CO con elevación del CA-125. La dosis máxima recomendada es de 6 mg/m²/semana.

El gimatecán es otro inhibidor de la topoisomerasa que se administra por vía oral. Este nuevo análogo de camptotecina se asocia con un buen índice terapéutico en modelos preclínicos.

Pemetrexed

El pemetrexed es un agente antifolato, en estudio en CO resistente a los DP. El TLK286 es una prodroga que se activa cuando se une a la glutatión-S-transferasa P1-1, una enzima que se expresa excesivamente en el CO. Se esperan con interés los resultados de dos trabajos recientemente concluidos.

Trabectedina

La trabectedina (ET-743) es un alcaloide derivado de *E. turbinata* que se asoció con una respuesta favorable en trabajos preliminares. Esta droga interacciona con el ADN: induce alquilación de la guanina en posición N2 de manera tal que se afectan varios factores de transcripción que participan en la proliferación celular. En un estudio se evaluó la eficacia de la trabectedina (1 300 µg/m²) cada 21 días en pacientes con cáncer resistente (n: 30) o sensible (n: 29) a la terapia anterior con DP o taxanos. El índice objetivo de respuesta fue del 43% en las enfermas con tumores sensibles; el tiempo estimado hasta la progresión fue de 7.9 meses; además se registraron dos respuestas parciales en pacientes con neoplasias resistentes a los DP. La respuesta persistió hasta 12.9 meses (con una mediana de 5 meses). La toxicidad incluyó neutropenia, astenia y elevación de los niveles de aminotransferasas. Un estudio en marcha compara la trabectedina en combinación con la doxorubicina liposomal con este último agente como monoterapia en CO en recidiva.

¿Cómo se deben integrar en los estudios las nuevas modalidades terapéuticas?

Según la *Third International Ovarian Cancer Consensus Conference* de 2004 todavía no se ha determinado la mejor forma de integrar los nuevos agentes en los trabajos clínicos. Sin embargo, no existen dudas de que se deben considerar los parámetros convencionales predictivos de respuesta. Cabe recordar que el CO es una enfermedad heterogénea que no puede ser tratada con una única terapia, como ocurre con otros tumores. Cuanto antes de incorporen grandes cantidades de pacientes en las investigaciones de este tipo, antes se obtendrán las respuestas necesarias. En este contexto, la creación de una red nacional o internacional sería de gran ayuda; un ejemplo lo representa el GCIg que, desde 1995, realiza reuniones regulares con representantes de los grupos cooperativos. El objetivo principal es promover la colaboración internacional y la investigación clínica, estimular las actividades educativas y mejorar la evolución de las pacientes con CO en recidiva.

Conclusiones

La recidiva o recaída es un fenómeno común en el CO luego de la quimioterapia de primera línea: más del 80% de las enfermas recaerá después del tratamiento inicial. El ILP todavía representa la variable de predicción más importante en términos de respuesta a la terapia de segunda línea. En enfermas que previamente respondieron al carboplatino o al cisplatino, el objetivo esencial del tratamiento de segunda línea es prolongar la supervivencia. En cambio, en pacientes con cáncer resistente a los DP, la terapia de segunda línea sólo ejerce efectos paliativos. Se ha visto que la recurrencia tiene una influencia sustancial en la SG. En los estudios que analizan tratamientos de primera línea, la SLP es el mejor parámetro de evaluación.

Hasta la publicación de los resultados de diversos trabajos (ICON-4/AGO-OVAR-2.5; GEICO-0199 o AGO-OVAR-2.5/NCIG-

CTG/EORTC-GCG) se consideraba que la terapia combinada se asociaba con la misma eficacia que los agentes utilizados aisladamente. Sin embargo, en todos estos estudios se observó que la SG y la SLP son más favorables en las enfermas tratadas con esquemas combinados que incluyen DP, en cáncer sensible a fármacos de este grupo. Sin embargo, aún existen interrogantes en relación con la práctica clínica y la investigación. En el primer caso, todavía no se establecieron con precisión los criterios de selección de las enfermas, las drogas más eficaces y los mejores parámetros de evaluación. En términos de investigación, uno de los puntos que debe analizarse cuanto antes tiene que ver con la modalidad de rastreo. Por último, la eficacia de las terapias de segunda línea debe confirmarse en estudios de supervivencia a largo plazo. La ausencia de toxicidad hematológica de las nuevas moléculas contra blancos biológicos permite su utilización en combinación con la quimioterapia convencional. Los estudios actualmente en marcha seguramente definirán el papel de estos nuevos agentes, como monoterapia o en esquemas combinados de tratamiento, concluyen los autores.



Información adicional

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93545

5 - Evaluación de los Marcadores de Tamaño Alternativos para el Cálculo de la Dosis de Fármacos contra el Cáncer en Sujetos Obesos

Sparreboom A, Wolff A, Baker S y colaboradores

Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Países Bajos; Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore; Cancer Therapy and Research Center, San Antonio, EE.UU.

[*Evaluation of Alternate Size Descriptors for Dose Calculation of Anticancer Drugs in the Obese*]

Journal of Clinical Oncology 25(30):4707-4713, Oct 2007

La obesidad puede alterar el resultado del tratamiento por mecanismos aún desconocidos no relacionados con la farmacocinética de los medicamentos. Las reducciones empíricas de la dosis en pacientes obesos deben desalentarse ya que esto puede afectar su eficacia.

Las recomendaciones sobre dosis en oncología suelen basarse en resultados de estudios clínicos con pacientes considerados representativos de aquellos que recibirán el fármaco en la práctica diaria. Sin embargo, en muchos casos, los pacientes obesos podrían no estar bien representados. Por lo tanto, la extrapolación de las recomendaciones de dosis en este grupo debe realizarse en forma arbitraria. Además, existe escasa información de estudios clínicos acerca de la influencia de la obesidad sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de los antineoplásicos. Con el número creciente de pacientes obesos adultos con esa enfermedad, este déficit de conocimiento puede tener ramificaciones significativas al interpretar la relación entre la dosis y los resultados o el riesgo de toxicidad. En la práctica clínica se utilizan diversos esquemas para calcular las dosis para los sujetos obesos, entre ellos el empleo de la superficie corporal (SC) del paciente hasta un punto de corte arbitrario o una estimación alternativa de su peso, como el peso normal estimado, la masa corporal magra, el peso ideal o el promedio del peso ideal y del peso actual del paciente. La mayoría no han sido evaluados en el contexto de un estudio clínico, lo cual en muchos casos puede derivar en un subtratamiento significativo.

Los autores examinaron la farmacocinética de 8 antineoplásicos en pacientes de peso normal (sujetos con índice de masa corporal [IMC] menor o igual a 25 kg/m²) y obesos (IMC = 30 kg/m² o mayor). Luego evaluaron la influencia de diferentes indicadores alternativos del peso empleados en la fórmula para calcular la dosis normalizada por la SC sobre la exposición estimada del fármaco a fin de conferir una base

farmacocinética para seleccionar la dosis apropiada en sujetos obesos.

Pacientes y métodos

Los fármacos incluidos en el estudio fueron carboplatino (103 pacientes), cisplatino (283), docetaxel (169), doxorubicina (103), irinotecán (167), paclitaxel (80), topotecán (190) y troxacitabina (111). Estos agentes fueron considerados debido a diferencias en sus vías de eliminación. Solo se estudiaron los de administración intravenosa (IV), dado que la obesidad no parece alterar la tasa de absorción luego de la administración oral del fármaco. La dosis administrada fue normalizada para la SC, calculada con el peso actual y la altura. Los pacientes tenían 18 años o más; una expectativa de vida de al menos 12 semanas; estado general menor o igual a 2; no recibieron quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia durante al menos 4 semanas antes del ingreso, y presentaban función de la médula ósea, renal y hepática adecuada. No se incluyeron mujeres embarazadas. No se permitió el empleo de fármacos que presentaran interacción con otros en estudio.

Los pacientes recibieron carboplatino solo o combinado, en infusión de 60 minutos, en dosis de 290 a 1 700 mg.

El cisplatino se administró en infusión durante 3 horas en dosis entre 50 y 100 mg/m² y los ciclos se repitieron todas las semanas o cada 3 semanas.

El docetaxel se administró en infusión durante 1 hora en dosis entre 55 y 100 mg/m².

La doxorubicina fue administrada en bolo IV seguida de una infusión por 20 minutos o como infusión de 1 a 3 horas en dosis entre 40 y 75 mg/m².

El irinotecán se administró mediante infusión continua de 90 minutos entre 175 y 350 mg/m² o en dosis de 600 mg.

El paclitaxel se administró por vía IV en 1 hora, 3 horas o 24 horas en dosis entre 50 y 225 mg/m².

El topotecán fue administrada una vez por día durante 5 días cada 3 semanas (0.2 a 2.4 mg/m² o dosis fija de 4 mg), una vez por día durante 7, 10, 13 o 21 días (0.2 a 1 mg/m²) o 2 veces por día durante 5, 10 o 21 días (0.15 a 2.7 mg/m²).

La troxacitabina se administró a pacientes con tumores sólidos o leucemia avanzada en infusión IV durante 30 minutos en dosis de 0.12 a 12.5 mg/m² durante 5 días cada 21 a 28 días.

Se calcularon las concentraciones de los fármacos, así como la depuración, el volumen de distribución y la vida media terminal. Para cada droga, el área bajo la curva (ABC) en controles delgados (ABCd) se calculó como la dosis (mg) dividida por la depuración.

El ABC en los sujetos obesos (ABCo) se determinó como la dosis dividida por la depuración. La dosis fue calculada de acuerdo con el peso actual en la fórmula de la SC o fue una dosis teórica computada con el empleo de un indicador de peso alternativo en la fórmula de SC. La utilidad clínica se evaluó mediante el cálculo de la relación entre ABCo y ABCd. El posible impacto de la limitación de la dosis sobre la exposición al fármaco se evaluó en el grupo de pacientes obesos con SC > 2 m². Una relación ABC de 1 señala que el indicador de peso predice en forma precisa la exposición en los pacientes obesos. Las relaciones > 1.2 o > 0.8 se eligieron empíricamente como los valores de corte de exposición sistémica en los sujetos obesos asociada con más de 20% de sobretreatmento o subtratamiento, respectivamente.

Resultados

Se estudiaron en total 1 206 pacientes con cáncer, de los cuales 162 (13.4%) eran obesos. De estos últimos, 64.8% presentaban SC de más de 2 m² y 65.7% de estos pacientes eran varones. La depuración absoluta (l/h) de todos los fármacos aumentó en los sujetos obesos y las diferencias alcanzaron significación estadística para el cisplatino (13% de aumento), paclitaxel (20%) y troxacitabina (19%). Cuando los valores fueron normalizados para la SC calculada mediante el peso actual, no hubo diferencias significativas en la depuración (l/h/m²) entre pacientes delgados y obesos.

Para docetaxel y doxorubicina, el cálculo de la dosis en los pacientes obesos sobre la base de la SC con el peso actual

determinó relaciones de ABCo y ABCd 33% y 25% mayores, respectivamente, que la unidad. Esta observación se debió a una exposición sistémica al fármaco mucho mayor en las mujeres obesas en comparación con las controles delgadas, tal vez como resultado de la alteración de la depuración del medicamento. La relación geométrica media de la depuración de doxorubicina en pacientes obesos y delgados fue 0.69 en las mujeres y 1.11 en los varones. En cambio, el empleo de la masa magra en la fórmula de la SC determinó relaciones estimadas de ABCo y ABCd para docetaxel y doxorubicina que no fueron estadísticamente diferentes de la unidad en ambos sexos. Para los otros fármacos, el empleo de indicadores del peso diferentes del peso actual no derivó en una mejoría sustancial de la obtención de la medición de exposición en los sujetos obesos (irinotecán), mejoría leve (carboplatino y topotecán) o en una exposición significativamente reducida (cisplatino, paclitaxel, troxacitabina). El empleo de límites de dosis para una SC de 2 m² o dosis planas independientemente del tamaño corporal determinó relaciones ABC para todos los fármacos inferiores a las observadas con el cálculo de la dosis sobre la base del peso actual.

Discusión

Tradicionalmente, las dosis para el tratamiento del cáncer han sido estandarizadas para la SC con el objetivo de producir una exposición sistémica al fármaco adecuada a fin de reducir al mínimo la aparición de toxicidad. En el presente estudio, los autores intentaron identificar qué indicadores del peso son los más importantes para describir variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes obesos y de peso normal respecto de una serie de agentes contra el cáncer.

La depuración absoluta de cisplatino, paclitaxel y troxacitabina aumentó en forma significativa en los sujetos obesos, pero esto no se observó para carboplatino, docetaxel, doxorubicina, irinotecán o topotecán. Los datos sobre los fármacos de eliminación renal, como cisplatino y troxacitabina, concuerdan con el concepto de que en especial la secreción tubular, más que la filtración glomerular, se encuentra desproporcionadamente aumentada en los individuos obesos. La biotransformación oxidativa hepática suele no estar modificada en estos pacientes. No obstante, se ha informado que la actividad fenotípica de ciertas isoformas del sistema del citocromo P450 puede estar aumentada en los sujetos obesos. Por lo tanto, es posible que el impacto de la obesidad sobre la depuración del paclitaxel, de eliminación hepática, se origine en cambios en la actividad de una o más enzimas del sistema P450. Un efecto similar de la obesidad sobre la eliminación no se observó con el docetaxel, un fármaco estructuralmente relacionado. Esto podría vincularse al hecho de que el volumen de distribución y la vida media de la fase terminal del docetaxel están significativamente aumentados en los individuos que padecen obesidad. Esto se describió respecto de otros fármacos hidrófobos que presentan elevada afinidad por el tejido adiposo. Este ejemplo con 2 taxanos debilita sin duda la recomendación de calcular las dosis de fármacos en los pacientes obesos sobre la base de características fisicoquímicas aisladas.

El cálculo de dosis sobre la base de la SC que incluye el peso actual demostró ser una estrategia apropiada para cisplatino, paclitaxel y troxacitabina, de acuerdo con los valores de las relaciones ABC.

Para el carboplatino, la consideración del peso normal estimado o el promedio del peso ideal y actual condujo a la mejor predicción de la exposición sistémica en ambos sexos. Se observó algo similar con el topotecán, aunque el impacto potencial del empleo de indicadores alternativos de tamaño fue mínimo para este agente.

Respecto del docetaxel y la doxorubicina, el empleo del peso actual en la fórmula de la SC para el cálculo de la dosis determinó un incremento significativo de la exposición en los individuos obesos, sobre todo en las mujeres.

El empleo de indicadores del peso diferentes del peso actual condujo a una peor predicción de la farmacocinética del irinotecán.

En conclusión, los datos del presente estudio indican que la farmacocinética de algunos, pero no de todos los fármacos, se

encuentra significativamente alterada en los sujetos obesos. La selección de indicadores de tamaño alternativos para el cálculo de la dosis por administrar a esos pacientes es específica para cada droga y sexo, y no parece relacionarse con las propiedades fisicoquímicas intrínsecas o la vía de eliminación. La obesidad puede afectar el resultado del tratamiento mediante mecanismos todavía desconocidos no relacionados con la farmacocinética de los antineoplásicos. Las reducciones empíricas de la dosis en los pacientes obesos deben desalentarse, ya que esto puede afectar su eficacia. Los autores concluyen que se requieren otros estudios a fin de definir las estrategias de dosificación adecuadas para cada agente.

 Información adicional
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93551

6 - Ensayo Multicéntrico en Fase II con Quimioterapia de Inducción con Carboplatino y Gemcitabina Seguida por Radioterapia Concomitante con Bajas Dosis de Paclitaxel y Gemcitabina Para el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadios IIIA y IIIB

Hirsh V, Soulieres D, Souhami L y colaboradores

McGill University Health Center, Montreal, Canadá

[Phase II Multicenter Trial with Carboplatin and Gemcitabine Induction Chemotherapy Followed by Radiotherapy Concomitantly with Low-Dose Paclitaxel and Gemcitabine for Stage IIIA and IIIB Non-Small Cell Lung Cancer]

Journal of Thoracic Oncology 2(10):927-932, Oct 2007

El régimen parece ser efectivo y bien tolerado, aunque debe ser comprobado en un estudio de fase II de mayor magnitud y, si los resultados se confirman, validado en un ensayo aleatorizado de fase III.

El 80% de todos los casos de cáncer de pulmón corresponde al de células no pequeñas (CPCNP), el cual se encuentra en estado avanzado y no operable en aproximadamente el 20% de los casos en el momento del diagnóstico. La tasa de respuesta a la quimioterapia del CPCNP localmente avanzado e inoperable es mayor que en el caso de los tumores metastásicos, lo que ha llevado a evaluar su empleo en inducción antes de la radioterapia (RT) torácica.

Seis estudios previos, que incluyeron a más de 100 pacientes, compararon la RT sola con la quimioterapia de inducción seguida de RT. Estos trabajos demostraron la ventaja de agregar la quimioterapia a la RT. El beneficio de la inducción con quimioterapia puede estar relacionado con la disminución de la frecuencia de metástasis a distancia.

La combinación concurrente de quimioterapia con platino y RT ha mejorado la supervivencia en comparación con el esquema secuencial quimioterapia-RT. Asimismo, en este tipo de combinación, el empleo de cisplatino y RT aumenta la respuesta del tumor e incrementa el control local de la neoplasia. La incorporación de ambos esquemas terapéuticos ha sido el objetivo principal de las actividades de grupos de investigación durante los últimos 10 años. La desventaja de esta terapia concomitante fue el aumento de la toxicidad tisular, hematológica, esofágica o pulmonar, lo que resultó en una innecesaria morbilidad del paciente.

Tanto el paclitaxel como la gemcitabina son radiosensibilizadores eficaces. La gemcitabina es muy potente en dosis de 50 mg/m². No obstante, es necesario tener precaución debido a la grave toxicidad que puede causar su administración conjunta. Debido a que la combinación carboplatino/gemcitabina es mejor tolerada que los regímenes basados en cisplatino y dadas las propiedades radiosensibilizadores del paclitaxel y la gemcitabina, los autores diseñaron un estudio prospectivo con

empleo de este esquema terapéutico en pacientes con CPCNP localmente avanzado.

Materiales y métodos

El objetivo de este ensayo prospectivo, de fase II, fue determinar la eficacia de la inducción con quimioterapia y el tratamiento concomitante de quimioterapia/RT para evaluar la tasa total de respuesta al régimen, la toxicidad aguda y a largo plazo, el tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia. Los criterios de selección histológico y citológico incluyeron CPCNP en estadios IIIA y IIIB sin derrame pleural. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años y un puntaje de 0 o 1 según el *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Los parámetros de eficacia se basaron en la medición de las lesiones por examen físico y radiografía de tórax cada 3 semanas. Se utilizó tomografía computarizada de tórax y abdomen y tomografía por emisión de positrones para evaluar las lesiones luego de los primeros 2 ciclos (6 semanas) del tratamiento de inducción y cada 6 semanas, hasta la progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo de supervivencia y la curva de distribución de la supervivencia se registraron por el método de Kaplan-Meier.

El tratamiento consistió en una inducción con quimioterapia con 2 ciclos de gemcitabina y carboplatino en un régimen de 21 días. La gemcitabina se administró en dosis de 1 000 mg/m² por vía intravenosa (IV) durante 30 minutos en los días 1 y 8; el carboplatino en un área bajo la curva de 5 IV durante 30 minutos sólo en el día 1. La quimioterapia administrada durante la RT consistió en paclitaxel en dosis de 50 mg/m² IV durante 60 minutos en los días 1 y 8 y gemcitabina en dosis de 100 mg/m² IV durante 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas cada uno y durante 2 ciclos. Se administró 10 a 20 mg de dexametasona por vía IV, 50 mg de difenhidramina y 20 mg de famotidina IV antes de la quimioterapia. La RT comenzó en el día 50 desde el primer día de la quimioterapia de inducción. Todos los pacientes fueron tratados con acelerador lineal, con un pico de energía de 6 MV o mayor. Se administraron en primer término 40 Gy en la semana 4 dirigido hacia el volumen tumoral (VT), seguidos por 20 Gy a las 2 semanas. De este modo, se administró una dosis total de 60 Gy durante 6 semanas, a una dosis diaria de 2 Gy durante 5 días por semana (10 Gy por semana). Se limitó la dosis de 20 Gy para ambos pulmones en el 30% de los pacientes.

Resultados

Entre enero de 2003 y noviembre de 2004 se incluyeron en el estudio 42 pacientes con CPCNP en estadio III.

La toxicidad de la quimioterapia de inducción fue mínima y no se requirió el retraso de la administración o modificaciones en las dosis de los agentes quimioterápicos. Durante la administración concurrente de quimioterapia y RT torácica se observó neutropenia de grado 3 en 8 pacientes, trombocitopenia en 3 y anemia en 3, en tanto que 1 paciente presentó neutropenia de grado 4 y trombocitopenia. La dosis de RT se administró sin interrupción y a tiempo en todos los pacientes. La dosis de quimioterapia administrada durante la RT fue del 100%.

La evaluación incluyó a los pacientes que recibieron al menos 1 día de tratamiento durante el primer ciclo. De los 41 pacientes evaluados, después de la quimioterapia de inducción con la combinación carboplatino/gemcitabina el 73.1% (30 pacientes) alcanzó una respuesta parcial, el 24.4% (10) permaneció estable con la enfermedad y el 2.5% (1) presentó progresión de la enfermedad. Después de la administración concurrente de RT torácica y quimioterapia con gemcitabina/paclitaxel, el 22% (9 pacientes) alcanzó la remisión completa, el 73% (30) tuvo una remisión parcial y el 5% (2) presentó progresión de la enfermedad. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 11.5 meses. La mediana de tiempo de supervivencia fue de 25 meses. Para una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia a 1 año resultó del 73.2% y la correspondiente a 2 años, del 50.5%. En cuanto a los sitios de progresión de la enfermedad, ésta fue local en 8 pacientes, en el cerebro en 6 y en el hueso en 4.

Discusión

La administración de bajas dosis de los nuevos agentes como el docetaxel, paclitaxel, gemcitabina y vinorelbina tiene efecto radiosensibilizador y, como quimioterapia pulsátil, también produciría un efecto sistémico antiangiogénesis. El comienzo del tratamiento con la inducción quimioterápica con carboplatino y gemcitabina fue eficaz y bien tolerado en la enfermedad en estadio IV, y se asoció con beneficios en la supervivencia similares a los obtenidos con cisplatino y gemcitabina u otros regímenes basados en platino. En el presente estudio de fase II se observó una alta tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción con gemcitabina/carboplatino y a la administración concurrente de RT torácica y quimioterapia después de la quimioterapia de inducción.

La tasa de supervivencia media y total fue alentadora y la toxicidad resultó relativamente baja en comparación con los esquemas terapéuticos basados con cisplatino en combinación con RT. Es necesario proceder con precaución en pacientes mayores de 70 años o en quienes presentan comorbilidades asociadas.

El paclitaxel y especialmente la gemcitabina son potentes radiosensibilizadores, con efecto sinérgico cuando se los combina en el tratamiento del CPCNP metastásico, por lo que este esquema constituye una opción importante para administrar en conjunt con RT en los pacientes en estadio III. Para minimizar la toxicidad, la gemcitabina debe administrarse a la menor dosis radiosensibilizadora tolerada. Además, no se debe pensar en alcanzar una dosis efectiva sistémica cuando la gemcitabina se combina con RT. Se espera que el agregado de nuevos agentes biológicos a la quimioterapia de inducción o quimioterapia/RT concurrente mejore la supervivencia en pacientes con CPCNP localmente avanzado e irreseccable.

 Información adicional
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93552

7 - Rituximab, Gemcitabina y Oxaliplatino: Régimen de Rescate Eficaz para los Pacientes con Linfoma de Células B con Recaída o Resistente, que no Pueden Recibir Quimioterapia en Altas Dosis

El Gnaoui T, Dupuis J, Haioun C y colaboradores

Paris XII University, París, Francia

[Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin: An Effective Salvage Regimen for Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma not Candidates for High-Dose Therapy]

Annals of Oncology 18(8):1363-1368, Ago 2007

Un nuevo esquema de quimioterapia que combina rituximab, gemcitabina y oxaliplatino ha obtenido elevada tasa de respuesta general, con perfil de seguridad muy favorable, en una población de pacientes con linfoma de células B que presentaban recaída o resistencia al tratamiento.

La recaída de la enfermedad y la resistencia al tratamiento constituyen problemas frecuentes durante la terapia de los diversos tipos de linfoma. La quimioterapia en altas dosis (QAD), combinada con el trasplante de células madre hematológicas, es el tratamiento de referencia para los pacientes con recaída de un linfoma biológicamente agresivo, sensible a los agentes citotóxicos, y tal vez también de la enfermedad inactiva. Lamentablemente, la edad avanzada y la comorbilidad preexistente, así como la resistencia a la quimioterapia de rescate, limitan la utilidad de los regímenes de dosis altas para muchos enfermos; además, los esquemas terapéuticos de rescate que no contienen dosis elevadas de citotóxicos se asocian con

pronóstico desfavorable y toxicidad importante. Por lo tanto, resulta evidente la necesidad de explorar la eficacia de los esquemas terapéuticos basados en nuevas combinaciones de fármacos, que resulten menos tóxicos para los pacientes con linfoma avanzado.

Diferentes estudios han notificado la eficacia de la gemcitabina, el rituximab y el oxaliplatino en el tratamiento del linfoma agresivo, con la ventaja adicional, por parte del último agente, de su mejor perfil de seguridad que el compuesto de origen, el cisplatino.

La posibilidad de sinergia y la ausencia de superposición entre los efectos tóxicos de tales agentes impulsaron a los autores a investigar la eficacia y la tolerabilidad de su combinación (esquema denominado R-GemOx), para los enfermos con linfoma de tipo B, con recaída o resistencia a la quimioterapia convencional.

Metodología

El estudio consistió en un ensayo clínico de fase II, de tipo prospectivo, realizado en un solo centro de atención especializada en Francia. Entre enero de 2002 y junio de 2005 se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma de células B, con marcación positiva para el antígeno CD20, que presentaban recaída o falta de respuesta al tratamiento previo y no pudieran recibir QAD a causa de su edad, la comorbilidad o la administración anterior de QAD.

Los participantes recibieron seguimiento durante 28 meses en promedio. Antes de comenzar el tratamiento, todos los enfermos fueron evaluados clínicamente y mediante exámenes de laboratorio; tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, y biopsia de médula ósea.

El protocolo terapéutico consistió en la administración de ciclos que incluyeron: 1) rituximab (375 mg/m²), indicado el día 1 del ciclo, con medicación previa (prednisolona, paracetamol y dexclorfeniramina) para evitar los efectos indeseables del fármaco, 2) gemcitabina (1 000 mg/m²), en infusión a velocidad fija de 10 mg/m²/minuto durante el día 2, y 3) oxaliplatino (10 mg/m²), administrado en el transcurso de 2 horas el día 2, a continuación de la gemcitabina. Los cursos de quimioterapia se repitieron cada 14 días.

Durante cada ciclo y antes del siguiente se realizaron determinaciones bioquímicas y controles hematológicos a todos los participantes. En caso de toxicidad hematológica el tratamiento fue pospuesto hasta observar el mejoramiento de los parámetros de control, y la aparición de neuropatía periférica constituyó un criterio para reducir la dosis del oxaliplatino. Sólo se administró factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos (filgrastim) a los sujetos en quienes se debió postergar el inicio de los ciclos, con el fin de mantener las dosis de los antineoplásicos.

Para determinar la toxicidad del nuevo régimen, los investigadores emplearon los criterios del *National Cancer Institute*, aplicados el día 1 de cada ciclo. La respuesta al tratamiento se determinó según los resultados de las imágenes (TC) y la biopsia de médula ósea (esta última realizada sólo en el caso de afección en la evaluación inicial). Se utilizaron las pautas del *International Working Group Criteria* para definir aquellos participantes que, luego de los 4 primeros ciclos de R-GemOx (fase de inducción) presentaban respuesta completa (RC) o parcial (RP), los cuales fueron elegibles para recibir hasta 4 cursos adicionales de quimioterapia (fase de consolidación).

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa general de respuesta (TGR) después de 4 ciclos de tratamiento. Otras variables consideradas fueron las tasas de supervivencia libre de eventos (SLE), es decir, progresión o recaída de la enfermedad o muerte, y de supervivencia global (SG), calculada como el lapso entre el ingreso en el estudio y la muerte por cualquier causa.

Resultados

Características de la población del estudio

Participaron en el ensayo clínico 31 varones y 15 mujeres, con una edad promedio de 64 años (intervalo de 43 a 78 años) y enfermedad de 63 meses de evolución media.

En el 72% de los casos, la variedad histológica del linfoma correspondió al tipo difuso con células grandes, en 17%, al folicular y en el 11% restante, al linfoma de células del manto. El 67% de los pacientes presentaban clase funcional 0 o 1, y en el 78% de ellos la enfermedad se encontraba en estadio III o IV. El 13% de los individuos mostraron resistencia primaria al tratamiento, y se diagnosticó recaída inicial en el 26% y posterior en el 61% de los participantes.

Administración del tratamiento

En total, se administraron 314 ciclos de quimioterapia combinada, 268 de los cuales (80%) se incluyeron en los análisis. Se requirió reducir la dosis de oxaliplatino en 8 casos y postergar el inicio de algún ciclo en 13 ocasiones, principalmente debido a mielosupresión, situaciones en las que se indicó el filgrastim. Otros 11 ciclos fueron pospuestos a causa de neutropenia febril (9 sujetos) o insuficiencia cardíaca (2 pacientes).

El 64% de los participantes completaron los 8 cursos de R-GemOx; la intensidad de dosis relativa proporcionada de gemcitabina fue de 84% y la del oxaliplatino, de 82%.

Respuesta a la terapia

De los 46 participantes incluidos en el estudio, 38 mostraron respuesta clínica durante la terapia de inducción, de modo que la TGR fue 83% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 69%-92%). Dicha tasa fue similar para los diferentes tipos de linfoma, así como entre las personas que habían recibido o no QAD antes. Los sujetos tratados por primera vez con rituximab mostraron tendencia a resultados más favorables, mientras que lo opuesto se observó en los que habían respondido en forma inadecuada al tratamiento previo.

Al completar el protocolo, 33 enfermos (72%, IC del 95%: 57%-84%) lograron RC, confirmada o no, 1 individuo mostró RP (2%) y en otros 9 la enfermedad progresó; por lo tanto, la TGR fue de 74% en esta fase.

Cuando se compararon los resultados de la terapia de inducción y de consolidación se halló aumento del porcentaje de pacientes que alcanzaron RC, cualquiera que fuera el tipo histológico de linfoma.

Supervivencia de los participantes

Al término del seguimiento, 11 individuos habían sufrido recaída del linfoma, de modo que la supervivencia libre de progresión de la enfermedad a los 2 años fue de 62% (IC del 95%: 44%-81%). En los participantes que habían mostrado respuesta durante la terapia de inducción, se diagnosticó recaída en 7/27 sujetos con la variedad difusa, en 1/6 de aquellos con el tipo folicular y 3/5 en los que se identificaron células del manto. La probabilidad de permanecer clínicamente estable alcanzó el 81% para los pacientes que nunca antes habían recibido rituximab. El tiempo promedio hasta confirmarse el avance de la enfermedad fue de 22 meses.

Las tasas de SLE y de SG correspondieron a 43% (IC del 95%: 27%-60%) y a 66% (IC del 95%: 50%-82%), respectivamente.

Evaluación de la seguridad

Durante el período del estudio, no se produjo la muerte de ningún participante y el tratamiento fue casi siempre bien tolerado.

Se observó neutropenia o trombocitopenia grado 3 y 4, en el 27% y el 17%, y en el 19% y el 4% de los ciclos, respectivamente. Se notificó neurotoxicidad en el 9% de los cursos de terapia, sólo de grado 2, mientras que no se informó ningún efecto desfavorable sobre la función renal.

Fue necesaria la internación de los pacientes por diversas causas no relacionadas con la medicación del estudio en el 4% de los ciclos.

Discusión y conclusión

En opinión de los autores, los hallazgos de este ensayo clínico son muy alentadores, ya que la terapia combinada de R-GemOx determinó una TGR elevada (83%), con importante porcentaje de RC (72%), en un grupo de pacientes con linfoma de células B que presentaban recaída o resistencia al tratamiento y no podían

recibir QAD, población cuyo pronóstico suele ser desfavorable y representar hasta el 50% de los enfermos que sufren recaída después del primero o el segundo ciclo de quimioterapia. Además, casi la mitad de los participantes del estudio lograron RC, confirmada o no, temprano durante el tratamiento (luego de la fase de inducción) y la tasa de supervivencia sin progresión del linfoma, a los 2 años, fue significativa (62%). Estos datos señalan mejores resultados, en comparación con lo notificado cuando se administra quimioterapia convencional u otras combinaciones del rituximab a estos pacientes (TGR de 78% y de 68%, según diferentes autores, para el último caso).

El esquema R-GemOx fue eficaz en los enfermos sin respuesta a la QAD y al trasplante de células madre así como en aquellos ya tratados con rituximab, aunque la respuesta clínica fue más notoria en los que recibieron ese agente o QAD por primera vez.

El perfil de seguridad del esquema terapéutico evaluado resultó muy favorable; la ausencia de efectos tóxicos sobre la función renal y de mielosupresión grave podría permitir disponer de una alternativa terapéutica para los pacientes de edad avanzada o con comorbilidad importante.

Los datos de este trabajo sugieren que la combinación del rituximab con la gemcitabina y el oxaliplatino puede presentar efecto sinérgico o supraaditivo. Los resultados de diversos estudios *in vitro* e *in vivo* en células de linfoma y otras neoplasias humanas, sustentan este concepto. Por otra parte, el mejor perfil de seguridad del oxaliplatino en relación con el cisplatino fue demostrado en otro trabajo, en el cual la administración de dexametasona, citarabina y oxaliplatino (DHAOx) logró una tasa de respuesta del 73% en los pacientes con linfoma avanzado, ninguno de los cuales sufrió toxicidad renal. Además, los autores de algunos estudios de pequeño tamaño han sugerido el empleo del rituximab y la gemcitabina combinados para los enfermos ancianos o muy vulnerables, que sufren recaída del linfoma luego del tratamiento con el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o que no pueden recibirlo como opción de elección; con la administración de rituximab junto con el régimen DHAOx también se han logrado tasas de respuesta significativas.

En conclusión, para los pacientes con linfoma de células B que han sufrido recaída o muestran resistencia al tratamiento, incluida la QAD, la combinación de rituximab, gemcitabina y oxaliplatino (R-GemOx) puede representar una opción promisoriosa ya que, según los hallazgos del presente trabajo, este esquema resultó seguro y se acompañó por una elevada tasa de respuesta.

 Información adicional
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/93575



Información adicional en www.sicisalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.