

## 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.

### 2 - Estudio de Fase II de Eficacia y Seguridad del Bevacizumab en Combinación con Quimioterapia o Erlotinib en Comparación con la Quimioterapia Sola en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Refractario o Recurrente

Herbst R, O'Neill V, Sandler A y colaboradores

M.D. Anderson Cancer Center, Houston; Kaiser Permanente Northern California, Vallejo; Vanderbilt University, Nashville, y otros centros colaboradores; EE.UU.

[Phase II Study of Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy or Erlotinib Compared with Chemotherapy Alone for Treatment of Recurrent or Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer]

Journal of Clinical Oncology 25(30):4743-4750, Oct 2007

*El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia o con erlotinib se asocia con mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global; el perfil de toxicidad del tratamiento con los dos anticuerpos monoclonales es más favorable que el observado con quimioterapia.*

El cáncer de pulmón sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El pronóstico es desfavorable, con una supervivencia a los 5 años de sólo un 15% aproximadamente. El 40% de los pacientes presenta cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), el cual suele encontrarse en estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Si bien entre el 30% al 40% de los pacientes responde al tratamiento inicial, prácticamente todos presentan progresión ulterior, lo que se asocia con una supervivencia de sólo 8 a 10 meses. Un estudio piloto del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mostró que el agregado de bevacizumab a la quimioterapia aumenta la expectativa de vida. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-1/EGFR) son posibles moléculas blanco para la terapia del CPCNP. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* para uso en combinación con paclitaxel o carboplatino como terapia de primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado y sin posibilidad de resección, recurrente o metastásico. Por otra parte, el erlotinib es un inhibidor de la tirosinquinasa del EGFR para uso por vía oral en pacientes que no respondieron al primer tratamiento. La información disponible sugiere que, posiblemente por su acción sinérgica, el empleo de los dos anticuerpos monoclonales podría ser beneficioso. Estudios anteriores de fase I y II realizados en 40 pacientes permitieron establecer la dosis de ambos fármacos; 15 mg/kg de bevacizumab por vía intravenosa en el primer día de cada ciclo de 21 días y 150 mg de erlotinib por día por vía oral se asociaron con un índice de respuesta del 14.3% y con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.2 meses; la mediana de la supervivencia fue de 12.6 meses.

En el presente trabajo, se analiza la seguridad y eficacia del bevacizumab más quimioterapia, del bevacizumab en combinación con erlotinib y de la quimioterapia sola en pacientes con CPCNP no escamoso refractario, localmente avanzado o metastásico.

#### Pacientes y métodos

Sólo se estudiaron pacientes con adecuada función hematológica, renal y hepática y que presentaban progresión del

cáncer después de un esquema de quimioterapia con platino. No se incluyeron individuos que habían sido tratados con alguno de los anticuerpos monoclonales evaluados y aquellos que hubieran recibido quimioterapia, cirugía mayor o radioterapia en los 28 días previos. Entre otros, tampoco fueron tratados los individuos con infecciones graves; los que presentaban hematemesis, coagulopatía o trombosis; aquellos con antecedente de hemoptisis importante o presencia de cavitación; con lesiones centrales; con metástasis en el sistema nervioso central; con enfermedad cardíaca o hipertensión; y los individuos con antecedente de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

En este estudio, multicéntrico y de fase II, la asignación de los pacientes a cada uno de los grupos de terapia se basó en el estado funcional ECOG (0, 1 o 2) y en el antecedente de tabaquismo. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron docetaxel o pemetrexed según el criterio del investigador. El tratamiento se mantuvo hasta que se observó progresión clínica o radiológica de la enfermedad o hasta que se cumplieron 52 semanas. Los pacientes del grupo 1 (quimioterapia más placebo) y los del grupo 2 (quimioterapia más bevacizumab) con progresión de la patología o con toxicidad importante interrumpieron la terapia y se les permitió comenzar el tratamiento con erlotinib. Se interrumpió el protocolo en los casos del grupo 3 (bevacizumab más erlotinib) con progresión o toxicidad sustancial.

El bevacizumab se administró en dosis de 15 mg/kg en infusión intravenosa en el primer día de cada ciclo de 3 semanas; el erlotinib, en dosis de 150 mg por vía oral durante las 52 semanas del estudio. El paciente debía ingerir la medicación preferentemente por la mañana con 200 ml de agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La dosis pudo ajustarse según la aparición de efectos adversos. El docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en el primer día de cada ciclo de 21 días) y el pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> en el primer día de cada ciclo de 3 semanas) se administraron por vía intravenosa en infusión de 60 minutos y de 10 minutos, respectivamente. Los pacientes recibieron también terapia de mantenimiento con factores de crecimiento hematopoyéticos, transfusiones y antibióticos, entre otros.

Los participantes fueron evaluados al inicio y cada 6 semanas; se aplicaron los parámetros del *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*. Los eventos adversos se registraron con el *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, versión 2. Cuando fue posible, se realizó estudio de ADN de las muestras para identificar mutaciones en los exones 19 y 21 del gen del EGFR. Las mutaciones *KRAS* se identificaron por secuenciación o espectrometría de masa.

#### Resultados

Entre 2004 y 2005, recibieron tratamiento 120 pacientes de 51 centros. En septiembre de 2006, 5 seguían en tratamiento (1 del grupo 1, 2 del grupo 2 y 2 del grupo 3). El tiempo de seguimiento en todos los grupos fue de 15.8 meses (mediana). Las características demográficas basales fueron semejantes en los tres grupos. El 78.3% de los pacientes era de raza blanca y el 86.7% fumaba o había fumado. El 99.2% presentaba un estado funcional ECOG de 0 o 1; el 79.2% tenía un adenocarcinoma. El 20% de los pacientes que pudieron ser estudiados presentaron mutaciones *KRAS*. El 78.5% de los 65 pacientes con muestras evaluables presentó tumores con expresión del EGFR por inmunohistoquímica y el 26.8%, por estudio de hibridización fluorescente *in situ* (FISH); 12 fueron positivos con ambas técnicas; 13 fueron negativos; 27 fueron positivos por inmunohistoquímica y negativos por FISH; y 1 fue negativo

con inmunohistoquímica y positivo con FISH. Uno de los 30 tumores estudiados presentó una mutación del *EGFR*.

La interrupción del estudio por efectos adversos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron quimioterapia (24% en el grupo que sólo recibió quimioterapia, 28% en el grupo de quimioterapia más bevacizumab y 13% en el que recibió ambos anticuerpos monoclonales). Lo mismo ocurrió al considerarse los efectos adversos graves (55%, 41% y 33%, respectivamente). Se produjeron 6 fallecimientos asociados con el tratamiento (2 en el grupo de quimioterapia, 3 en el de bevacizumab más quimioterapia y 1 en el de bevacizumab más erlotinib). En todos los pacientes, los efectos adversos (no hematológicos) más frecuentes fueron la fatiga (65.8%) y las náuseas (43.3%). La frecuencia de erupción cutánea y de diarrea fue mayor entre los pacientes asignados a bevacizumab más erlotinib (66.7% y 74.3%, respectivamente) en comparación con el grupo 1 (26.2% y 16.7%) y el 2 (12.8% y 43.6%). Los vómitos y la alopecia fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron quimioterapia.

La frecuencia de neutropenia fue del 24.3% en el grupo de quimioterapia, del 30.8% en el que recibió quimioterapia más bevacizumab y del 10.3% en el de bevacizumab más erlotinib. Los efectos adversos de grado 3 y 4 fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con quimioterapia. Dos pacientes del grupo de bevacizumab más quimioterapia presentaron neutropenia febril, en tanto que presentaron anemia el 21% de los pacientes que sólo recibieron quimioterapia y el 33% de los que fueron tratados con quimioterapia más bevacizumab; en ambos casos, la incidencia fue más alta respecto de la observada en el grupo de bevacizumab más erlotinib (10.3%). La trombocitopenia fue más frecuente en el grupo de bevacizumab más quimioterapia (17.9%) en comparación con los otros dos grupos (alrededor del 2.5%). Un paciente tratado con quimioterapia más bevacizumab presentó una perforación gastrointestinal. En conjunto, la incidencia de hemorragia de grado 3 a 5 fue del 4.2% (del 5.1% entre los pacientes que recibieron bevacizumab).

En comparación con el grupo de quimioterapia, el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte entre los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue de 0.66 y entre aquellos que recibieron bevacizumab más erlotinib fue de 0.72. La SLP (mediana) fue de 3 meses entre los pacientes que recibieron quimioterapia, de 4.8 meses entre los que recibieron quimioterapia más bevacizumab y de 4.4 meses entre aquellos tratados con bevacizumab más erlotinib; la supervivencia global fue de 8.6 meses, 12.6 meses y 13.7 meses, respectivamente; el índice de supervivencia al año fue del 33.1%, 53.8% y 57.4%. No se registraron diferencias significativas en la supervivencia global o en la SLP entre los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab o bevacizumab más erlotinib. Se produjo respuesta completa en el 12.2% de los pacientes tratados con quimioterapia, en el 12.5% de los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab y en el 17.9% de aquellos que recibieron bevacizumab más erlotinib. Además, la enfermedad se estabilizó en el 26.8% de los pacientes del grupo 1, en el 40% de los pertenecientes al grupo 2 y en el 33.3% de aquellos del grupo 3.

En comparación con el grupo de quimioterapia, el *hazard ratio* (HR) fue de 0.67 entre los pacientes de ambos grupos tratados con bevacizumab, con un 10.3% de aumento en la SLP a los 6 meses. El índice de supervivencia al año fue un 22.4% más alto en estos pacientes, con un HR de 0.73.

## Discusión

La combinación de fármacos que actúan sobre el VEGF y sobre el EGFR tiene un sustento biológico; *in vitro*, se observó que estos agentes son eficaces contra líneas de CPCNP. En este estudio aleatorizado de fase II, se constató que en el contexto de la terapia de segunda línea el bevacizumab incrementa la eficacia de la quimioterapia y que en combinación con el erlotinib tiene una eficacia semejante a la que se obtiene con la quimioterapia más el bevacizumab. Sin embargo, todavía se requieren estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

El uso simultáneo de los dos anticuerpos monoclonales (en reemplazo de la quimioterapia sola o de la quimioterapia más bevacizumab) se asocia con mejor perfil de seguridad. Aun así, señalan los expertos, el bevacizumab se acompaña de efectos adversos propios tales como hipertensión y sangrado, que se producen con todos los agentes que actúan contra el VEGF. La selección apropiada de los pacientes minimiza esta complicación; sólo el 5.1% de los que recibieron bevacizumab presentó una hemorragia de grado 5. Un paciente que tuvo sangrado gastrointestinal grave falleció y otros 3 murieron como consecuencia de hemorragia pulmonar. Si bien el grupo que recibió erlotinib presentó mayor incidencia de erupción cutánea y de diarrea de grado 3 y 4, el perfil de seguridad fue más favorable con la combinación de bevacizumab más erlotinib; sólo el 13% de los pacientes que recibieron ambos agentes debió abandonar el protocolo como consecuencia de un efecto adverso, lo que ocurrió en el 24% de los sujetos asignados a quimioterapia y en el 28% de los que recibieron quimioterapia más bevacizumab.

El estado genético del EGFR no se asoció con diferencias en términos de evolución. En los pacientes con la mutación *KRAS*, el uso de los dos anticuerpos monoclonales se acompañó de mejor evolución. La confirmación de estos resultados señala que la combinación de erlotinib más bevacizumab podría ser eficaz en un grupo más amplio de pacientes. Estos resultados alentadores justifican sin duda la realización de otros estudios en grupos de pacientes más amplios.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/94678](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/94678)

## 3 - Utilización de Marcadores Cardíacos para Valorar los Efectos Tóxicos de las Antraciclinas Administradas a Niños con Cáncer: Revisión Sistemática

Bryant J, Picot J, Clegg A y colaboradores

University of Southampton, Southampton; Great Ormond Street Hospital for Children, Londres; Reino Unido

[Use of Cardiac Markers to Assess the Toxic Effects of Anthracyclines Given to Children with Cancer: A Systematic Review]

European Journal of Cancer 43(13):1959-1966, Sep 2007

*La información disponible acerca de la cardiotoxicidad aguda y a largo plazo de la quimioterapia con antraciclinas en niños es escasa y de calidad cuestionable.*

Las antraciclinas son antibióticos citotóxicos empleados en el tratamiento de numerosos tumores sólidos y hematológicos en niños. El tratamiento con antraciclinas mejoró considerablemente la evolución de estos pacientes, con índices de supervivencia a largo plazo cercanos al 75%. Se calcula que en los EE.UU. hay unos 270 000 sobrevivientes de cánceres en la niñez; en el Reino Unido, éstos serían aproximadamente 20 000, la mitad de los cuales recibieron antraciclinas. Estos agentes se asocian con cardiotoxicidad sustancial, lo que limita su empleo. Muchos pacientes que fueron tratados con antraciclinas presentan complicaciones cardíacas; entre ellas, alteraciones de la contractilidad del miocardio y miocardiopatía. Estas patologías causan insuficiencia cardíaca, muerte o necesidad de trasplante. El daño cardíaco puede aparecer mucho tiempo después del tratamiento con antraciclinas, lo que constituye un problema mayor en el sistema de salud. Es necesario disponer de métodos de cuantificación de la toxicidad cardíaca antes de la aparición del daño clínico. En este contexto, se ha propuesto la valoración de diversos marcadores durante el tratamiento para ajustar la dosis e indicar medidas que prevengan la aparición de miocardiopatía años después.

Las antraciclinas originan daño de la membrana de las células cardíacas, por lo que se liberan numerosas proteínas intracelulares; entre ellas, lactato deshidrogenasa (LDH), creatina fosfoquinasa (CPK) y troponina cardíaca (cTn). La medición de estas proteínas se utiliza para comprobar la existencia y magnitud del daño. Otros marcadores potencialmente útiles incluyen el péptido natriurético auricular tipo A (ANP) y el péptido natriurético cerebral tipo B (BNP); pero ninguno de ellos es altamente preciso. Por pedido del *National Health Service* (NHS) del Reino Unido, los autores efectuaron esta revisión destinada a establecer el papel de los diversos marcadores cardíacos disponibles en el pronóstico de daño cardíaco asociado con las antraciclinas en niños.

### Pacientes y métodos

Se revisaron las bases de datos convencionales (Medline, Embase y Cochrane) hasta enero de 2006. Sólo se incluyeron trabajos que hubieran evaluado un marcador cardíaco en niños con cáncer tratados con antraciclinas y un grupo control.

### Resultados

Un trabajo clínico controlado (TCC) y 6 estudios de cohorte cumplieron con los criterios de inclusión. En el TCC, se evaluó si el tratamiento con dexrazoxano reduce el daño cardiovascular según los niveles de cTn en niños con leucemia linfoblástica aguda de diagnóstico reciente tratados con doxorubicina. Los estudios de cohorte valoraron la concentración de ANP, BNP, propéptido N-terminal del BNP (NT-pro-BNP), troponina I, peróxidos de lípidos y carnitina.

La muestra de pacientes no fue considerable en ninguno de los estudios y, en muchas oportunidades, los criterios de inclusión no fueron adecuadamente especificados. Además, se incluyeron diferentes grupos de pacientes y en algunos casos no se definió el tipo y el estadio del cáncer tratado. En dos trabajos, los pacientes estaban en remisión completa, en tanto que en otro la mayoría presentaba leucemia linfoblástica aguda. En una investigación fueron evaluados pacientes con linfoma no Hodgkin. Además, los grupos tendieron a ser heterogéneos al inicio, por lo que la realización de comparaciones apropiadas resulta difícil. Varios estudios no aportaron información sobre la edad de los controles; en algunos trabajos, se utilizaron como controles pacientes que habían recibido quimioterapia sin doxorubicina.

La dosis de antraciclina fue sumamente variable en 4 de los 6 estudios de cohorte: 80 a 480 mg/m<sup>2</sup>, 42 a 696 mg/m<sup>2</sup>, 90 a 490 mg/m<sup>2</sup> y 30 a 600 mg/m<sup>2</sup>. En otra investigación, los pacientes recibieron doxorubicina cada 4 a 7 semanas en dosis de 15 a 30 mg/m<sup>2</sup>. En el estudio restante, la dosis acumulada de antraciclina (mediana) fue de 300 mg/m<sup>2</sup>.

El tiempo transcurrido entre el tratamiento y la extracción de sangre para la determinación de los marcadores no fue igual en todos los estudios. En algunos, se obtuvo diariamente después del tratamiento de inducción; en otros, 7 días después o una vez completada la terapia. En dos estudios, la última dosis de antraciclinas se administró más de 1 mes antes y en otro, 1 a 7 semanas antes. En un trabajo, la extracción de sangre se efectuó 3 a 4 semanas después de que se lograra la dosis acumulada, mientras que en otra investigación transcurrió un tiempo promedio de 45.7 meses entre la última dosis y la determinación bioquímica. Debido a la gran variabilidad de estos factores, es difícil generalizar la información, señalan los autores.

### Utilidad de los distintos marcadores

#### cTn

En el TCC, los pacientes que recibieron una dosis moderada de doxorubicina (dosis total acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>) tuvieron mayor riesgo de presentar una concentración alta de cTn en comparación con los pacientes tratados con dexrazoxano más doxorubicina. Sin embargo, los índices ecocardiográficos de función ventricular y la supervivencia libre de eventos fueron similares entre los dos grupos.

### ANP, BNP y NT-pro-BNP

En un estudio, el 37% de los niños tratados con doxorubicina tuvo transitoriamente niveles altos de ANP, 3 semanas después del tratamiento; esto se asoció con una dosis total acumulada alta. No obstante, ningún niño presentó cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La concentración de ANP y BNP concluido el tratamiento aumentó sustancialmente en el subgrupo de niños con disfunción cardíaca tratados con doxorubicina, en comparación con los controles normales o los pacientes con función cardíaca normal. Los niveles de ANP y BNP se correlacionaron significativamente con la función sistólica ventricular, pero no con la función diastólica. Otra investigación mostró que la concentración de BNP, determinada en promedio unos 4 años después de completado el tratamiento con antraciclinas, fue sustancialmente más alta en los pacientes respecto de los controles. En este trabajo, la ecocardiografía reveló aumento del estrés de la pared del ventrículo en sístole; sin embargo, no se observaron diferencias entre los pacientes y los controles en el índice de acortamiento del miocardio. El patrón de llenado diastólico presentó varias anomalías, pero se emplearon distintos controles para cada una de las mediciones. En otro estudio, la concentración de NT-pro-BNP una vez concluido el tratamiento con antraciclinas se elevó considerablemente entre los pacientes con disfunción cardíaca respecto de los controles sanos y de los pacientes con función cardíaca normal. Los niveles de cTn estuvieron por debajo del valor normal en todos los casos. No se observó ninguna correlación importante entre los parámetros ecocardiográficos, la concentración de péptidos natriuréticos y la dosis acumulada de doxorubicina.

### Peróxidos de lípidos

Se constató en un trabajo que los pacientes de menor edad tratados con doxorubicina presentaron niveles considerablemente mayores de peróxidos de lípidos en suero después de completado el tratamiento con antraciclinas. Empero, no se produjeron anomalías en el ecocardiograma y no se registró cardiotoxicidad.

### Carnitina en suero

En un estudio, no se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica de carnitina entre los niños tratados con doxorubicina y los controles. Aunque se registró una disminución de la carnitina en aquellos pacientes que recibieron una dosis total acumulada alta del fármaco, la diferencia no fue estadísticamente significativa en ningún caso. Tampoco hubo correlación entre la carnitina en suero y los parámetros ecocardiográficos.

### Discusión

La información disponible, señalan los autores, es escasa en términos cualitativos y cuantitativos. Varios parámetros pudieron actuar como factores de confusión en la evaluación de la asociación entre el tratamiento y las modificaciones en los marcadores cardíacos. Asimismo, las investigaciones tuvieron escasa duración, y la interpretación de los hallazgos resultó difícil, dado que en cada trabajo la asociación se evaluó en diferentes momentos durante el tratamiento o después de éste. Además, las características basales de los pacientes y los controles no fueron homogéneas.

Otra desventaja consistió en que no pudo determinarse si la relación entre el tratamiento y los cambios en los marcadores cardíacos se refleja en trastornos de la funcionalidad cardíaca, dado que no todas las investigaciones incluyeron esta valoración. Por el momento, ningún marcador puede considerarse útil para el pronóstico de cardiotoxicidad, principalmente si se tiene en cuenta que los trastornos ecocardiográficos que se observan después del tratamiento pueden normalizarse. En este contexto, el tiempo que transcurre hasta la normalización o la persistencia de las anomalías podrían ser variables útiles para establecer el riesgo futuro.

Si estuvieran disponibles marcadores de daño miocárdico agudo confiables, se podrían adoptar algunas medidas

preventivas, señalan los autores; entre ellas, la modificación del esquema de tratamiento (omitir el uso de antraciclinas, utilizar otro agente de la misma clase, ajustar la dosis o indicar simultáneamente medidas cardioprotectoras). Del mismo modo, los marcadores de daño tardío podrían ser muy útiles durante el seguimiento para iniciar el tratamiento de la disfunción cardíaca o de la insuficiencia cardíaca incipiente. De hecho, un estudio reciente realizado en adultos con enfermedad coronaria ha sugerido que el empleo de los niveles de NT-pro-BNP pronostican morbilidad y mortalidad cardiovascular e identifican individuos con riesgo elevado, incluso entre aquellos que no presentan trastornos ecocardiográficos. La identificación de marcadores confiables también tendría consecuencias económicas favorables, dado que esto reduciría el costo de la terapia con antraciclinas.

En conjunto, la información disponible es difícil de interpretar. El estudio que evaluó los niveles de cTn sugiere que este marcador puede contribuir al análisis de la eficacia del uso de dexrazoxano, pero no demuestra que la elevación de la troponina durante el tratamiento sea una variable predictiva de evolución cardíaca desfavorable a largo plazo. Por otra parte, los estudios de cohorte parecen indicar que la concentración de ANP y BNP se eleva en algunos pacientes; sin embargo, no todos brindaron información sobre las variables de funcionalidad cardíaca. Los niveles de NT-pro-BNP aumentaron considerablemente en pacientes tratados con antraciclinas y con disfunción cardíaca. Por último, en un estudio se comprobó un incremento de los niveles séricos de peróxidos, pero todas las mediciones ecocardiográficas fueron normales. Los niveles de carnitina no difirieron entre los controles y los pacientes que recibieron antraciclinas.

La toxicidad cardíaca a corto plazo y largo plazo es un aspecto de particular importancia en el contexto de los esquemas quimioterápicos convencionales y más nuevos, por lo que la identificación de marcadores predictivos de daño podría contribuir a mejorar el manejo de estos pacientes. Se requiere mayor investigación para cumplir con este objetivo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94667](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94667)

#### 4 - Momento de Inicio de la Radioterapia en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas en Estadio Limitado: Revisión Sistemática y Metaanálisis de Estudios Aleatorizados y Controlados

Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Lambin P

MAASTRO Clinic, University Hospital, Maastricht, Países Bajos

[Timing of Chest Radiotherapy in Patients with Limited Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials]

Cancer Treatment Reviews 33(5):461-473, Ago 2007

*En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado tratados con esquemas de quimioterapia con platino, la radioterapia iniciada dentro de los 30 días siguientes al comienzo de la quimioterapia se asociaría con mejores índices de supervivencia a los 2 y 5 años.*

El 20% de los casos de tumores de pulmón son de células pequeñas (CPCP). Asimismo, el diagnóstico en estadio temprano sólo se efectúa en una tercera parte de los pacientes con CPCP. La neoplasia evoluciona rápidamente en ausencia de tratamiento. Si bien la quimioterapia mejora sustancialmente la supervivencia a corto plazo, ésta no se modifica a largo plazo. Dos metaanálisis recientes mostraron que la evolución de los pacientes es más

favorable con la combinación de radioterapia y quimioterapia respecto de la quimioterapia sola, al menos en lo que se refiere a la supervivencia a los 2 y 3 años, en tanto que la supervivencia a 5 años sigue siendo muy baja, del 10% al 15%. Aunque todavía no se ha establecido el momento óptimo para el inicio de la radioterapia, algunos indicios señalan que un intervalo menor entre el primer día de la quimioterapia y el último día de la radioterapia se asociaría con mejor evolución. Sin embargo, son numerosos los interrogantes que aún no tienen respuesta; entre ellos, cuál es la secuencia óptima de la radioterapia y la quimioterapia, el tiempo óptimo de tratamiento radiante, la mejor dosis de la quimioterapia y si debe o no debe administrarse radioterapia simultáneamente con el tratamiento farmacológico. En esta revisión sistemática, los autores analizan estos puntos y otros relacionados con el esquema de radioterapia y con la clasificación de los pacientes según la quimioterapia administrada.

#### Métodos

Se evaluaron diversos parámetros de evolución; entre ellos, supervivencia, control local de la neoplasia, toxicidad y cumplimiento del protocolo (porcentaje de pacientes que recibieron el esquema planificado). Los análisis fueron clasificados según el tiempo total de radioterapia y la relación secuencial con la quimioterapia. Sólo se incluyeron trabajos clínicos aleatorizados, publicados por completo en revistas, y algunos resúmenes presentados en reuniones científicas relevantes cuando los investigadores pudieron acceder a toda la información del trabajo. Se evaluaron pacientes de cualquier edad con CPCP en estadio limitado y con un estado funcional de 0 a 2. Los pacientes no debían presentar derrame pleural maligno. Se consideró que la radioterapia era temprana cuando se inició durante los 30 días siguientes al comienzo de la quimioterapia.

La búsqueda se efectuó en bases de datos científicas convencionales: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE y CINAHL; y se complementó manualmente con la identificación de artículos publicados en revistas de oncología. La información obtenida a partir de los estudios incluyó, entre otros parámetros, el sexo, la edad, el estado funcional en el momento de la aleatorización, el estadio de la enfermedad, el esquema de quimioterapia, la evolución después del tratamiento de inducción (respuesta completa o no), la fecha de la terapia de inducción, la duración y el momento del tratamiento radiante, la supervivencia, la presencia de metástasis cerebrales y la recurrencia local.

#### Resultados

Se identificaron 11 trabajos, 7 de ellos aptos para la revisión. Fueron excluidos 2 estudios debido a que en ellos la radioterapia torácica comenzó en el mismo día, de modo que no pudo compararse la evolución asociada con la radioterapia temprana y la tardía. Otra investigación fue excluida debido a que la radioterapia comenzó en el día 49 en uno de los grupos y en el día 91 en el otro; según los criterios aplicados en esta revisión, en ambos casos la radioterapia fue tardía. Se descartó otro trabajo por motivos similares. Cinco de los estudios adecuados contenían información sobre la toxicidad local (neumonitis y esofagitis grave) y 6 sobre la toxicidad hematológica. Cinco investigaciones aportaron información relacionada con el control local del tumor; y otros 5, sobre el cumplimiento del protocolo (porcentaje de radiación total administrada). En un único trabajo, la quimioterapia no se administró concomitantemente con la radioterapia de tórax.

En un estudio, la radioterapia se completó según el protocolo en el 92% de los pacientes que recibieron tratamiento temprano y en el 82% de los que recibieron tratamiento tardío ( $p = 0.01$ ). El índice más bajo de cumplimiento se observó en el *Danish Trial* (74% al 78%); el más elevado (del 100%) correspondió al trabajo de Skarlos y colaboradores. No obstante, en general, los índices de cumplimiento fueron altos y semejantes con la aplicación de irradiación torácica temprana y tardía. Aun así, en 2 investigaciones (Skarlos y colaboradores y Spiro y

colaboradores) el índice de cumplimiento fue más bajo en el grupo asignado a radioterapia temprana en comparación con el de radioterapia tardía (71% *versus* 90%, y 69% *vs.* 80%;  $p = 0.03$ ). En el último estudio mencionado, la dosis de cisplatino fue sustancialmente inferior en el grupo de radioterapia temprana (70% y 79% en el de radioterapia tardía;  $p = 0.01$ ). El análisis *post hoc* reveló que la supervivencia a los 2 años no difirió sustancialmente entre estos grupos de cumplimiento bajo o alto.

En 3 estudios, no se alcanzó el 85% de la dosis deseada de radioterapia. En conjunto, los datos de los 7 estudios no mostraron diferencias significativas en la supervivencia a 2 y 5 años entre los pacientes que recibieron radioterapia temprana y los que fueron tratados con radioterapia tardía. Sin embargo, cuando se excluyó la investigación en la cual se administró quimioterapia sin platino, el *hazard ratio* (HR) fue considerablemente menor a los 2 años (HR: 0.73;  $p = 0.01$ ) y favoreció a la radioterapia temprana en términos de supervivencia a 5 años (HR: 0.65;  $p = 0.02$ ). El beneficio a los 5 años fue más marcado aun cuando se consideraron los trabajos con un tiempo total de tratamiento radiante menor de 30 días (HR: 0.57;  $p = 0.005$ ). El control local del tumor (evaluado en todas las investigaciones por radiografía o tomografía computarizada de tórax) no fue diferente entre los pacientes tratados con radioterapia temprana o tardía. Los resultados no se modificaron cuando se omitió el estudio que incluyó quimioterapia sin platino.

La radioterapia temprana sólo se asoció con un leve incremento del riesgo de neumonitis grave (*odds ratio* [OR] 2.02). Asimismo, se constató un riesgo más elevado de esofagitis grave cuando se evaluaron conjuntamente los 5 estudios con radioterapia temprana (OR: 1.49;  $p = 0.04$ ). El mismo efecto se observó cuando no se tuvo en cuenta el estudio de quimioterapia sin platino y cuando se evaluaron trabajos con un tiempo total de radioterapia menor de 30 días. Las investigaciones mostraron un índice sustancialmente más elevado de leucopenia grave entre los pacientes que recibieron radioterapia temprana (OR: 2.56;  $p < 0.00001$ ); en cambio, la trombocitopenia grave no fue más frecuente en estos pacientes. Se obtuvieron los mismos resultados cuando se incluyó el estudio en el cual la quimioterapia con platino se administró simultáneamente con la radioterapia y cuando se analizaron los estudios en los que la terapia radiante tuvo una duración menor de 30 días.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó con un análisis de metarregresión de efectos aleatorios. La quimioterapia sin platino en combinación con la radioterapia fue una de las fuentes de heterogeneidad. Se observó una asociación significativa entre el tiempo total de tratamiento y la supervivencia total a favor de la terapia de menos de 30 días en términos de supervivencia a los 5 años (no así en la supervivencia a los 2 años). De la misma manera, en una investigación previa, los autores hallaron que un período menor entre el primer día de quimioterapia y el último día de radioterapia torácica se asoció con mejor supervivencia en este tipo de tumor. En cambio, no se observó ninguna asociación entre el tiempo total de tratamiento, el control tumoral local, la toxicidad local y la toxicidad hematológica.

## Discusión

Dos metaanálisis mostraron que el agregado de radioterapia a la quimioterapia mejora la supervivencia de pacientes con CPCP en estadio limitado; pero aún hay dudas acerca de cuál es el mejor momento para iniciar la radioterapia. Se comprobó recientemente que el tiempo total de tratamiento radiante tiene importancia en la evolución, aunque los resultados todavía no pueden considerarse definitivos; el análisis conjunto de los trabajos incluidos en esta revisión no mostró diferencias considerables en la supervivencia a 2 o 5 años. No obstante, cuando se eliminó del análisis el único trabajo en el cual se administró concomitantemente quimioterapia sin platino, la evolución favoreció considerablemente a la radioterapia temprana. Estos hallazgos, agregan los autores, deben ser considerados con mucha cautela.

En términos de toxicidad, la frecuencia de esofagitis y de neumonitis grave no difirió entre los pacientes que recibieron

radioterapia temprana o tardía, independientemente de que recibieran quimioterapia con platino o sin éste. Sin embargo, la neumonitis grave tendió a ser algo más frecuente entre los pacientes que recibieron radioterapia temprana. Los índices de cumplimiento fueron elevados, del 87% al 100%, lo que indica que los esquemas de radioterapia evaluados en general son bien tolerados.

La leucopenia importante fue más frecuente entre los pacientes que recibieron radioterapia temprana, independientemente del esquema de quimioterapia. Los hallazgos de esta revisión parecen indicar un posible beneficio de la radioterapia temprana (antes de los 30 días después de iniciada la quimioterapia) en términos de supervivencia a 5 años. Sin embargo, aunque la radioterapia temprana parezca más eficaz, deben considerarse seriamente diversos aspectos relacionados con la toxicidad. En este contexto, la selección del paciente y el tipo de tratamiento sistémico serían variables importantes para tener en cuenta. Todavía se requiere mayor investigación para establecer conclusiones definitivas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94668](http://www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94668)

## 5 - Quimioterapia Adyuvante con Gemcitabina vs. Observación en Pacientes con Cáncer de Páncreas Sometidos a Resección con Intención Curativa

Oettle H, Post S, Riess H y colaboradores

Department of Medical Oncology and Hematology, Charité' School of Medicine, Berlin, Alemania

[*Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer*]

JAMA 297(3):267-277, Ene 2007

*La gemcitabina retrasó significativamente la aparición de enfermedad recurrente en comparación con un grupo de observación en el posoperatorio de la resección completa de cáncer de páncreas.*

El cáncer de páncreas (CP) es una de las neoplasias malignas más frecuentes y letales. La única opción curativa es la cirugía. Sin embargo, dada la biología agresiva del tumor y la ausencia de signos y síntomas tempranos específicos, sólo una pequeña minoría de pacientes presenta enfermedad potencialmente resecable al momento del diagnóstico. Incluso después de la cirugía, el pronóstico es malo debido a la elevada tendencia del tumor a la recurrencia locorregional, lo que incluye al hígado.

El fluorouracilo es un antimetabolito que ha sido por mucho tiempo la única droga disponible para el tratamiento paliativo del CP avanzado; la actividad moderada de este fármaco podría explicar que en escasas oportunidades se hayan logrado respuestas objetivas. La introducción de la gemcitabina puede considerarse un importante adelanto en el tratamiento del CP. La gemcitabina, un análogo defluorinado del nucleósido natural deoxicidina, ha mostrado actividad clínica significativa en una variedad de tumores sólidos, incluido el CP, con un buen perfil de seguridad y baja incidencia de toxicidad de grado 3 o 4. En 1997, Burris y colaboradores informaron los resultados de un estudio de fase 3 que demostró mejoría significativa de la supervivencia y beneficio clínico con gemcitabina respecto del fluorouracilo como quimioterapia (QT) de primera línea para CP avanzado. En el mismo año, los autores del presente trabajo, CONKO-001 (*Charité Onkologie*), su primer estudio de fase 3, compararon la gemcitabina adyuvante sin terapia anticancerosa posoperatoria en pacientes sometidos a resección completa de CP con intención curativa.

## Métodos

El estudio CONKO-001, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con un grupo de tratamiento activo (terapia adyuvante con gemcitabina) y un grupo de control (observación), contó con participantes con CP identificado histológicamente con resección macroscópica completa y ausencia de radiación o QT neoadyuvante previas. Los pacientes debían presentar enfermedad en estadio T1-4 N0-1 M0 previo a la cirugía. Otros criterios de inclusión fueron: edad  $\geq$  18 años, grado de actividad de Karnofsky  $\geq$  50% y adecuada función de la médula ósea.

Los criterios de exclusión comprendieron infección, alteraciones de la coagulación, de los niveles de transaminasas, de creatinina o de marcadores tumorales posoperatorios, antecedente de otra enfermedad maligna, embarazo o lactancia. Los pacientes fueron asignados al azar a dos grupos de estudio con estratificación por estado de resección (márgenes quirúrgicos libres de tumor por histología: R0 o R1), estado T (T1-2 frente a T3-4) y estado ganglionar (N- frente a N+). Aquellos asignados al grupo de gemcitabina recibieron QT adyuvante con 6 ciclos de gemcitabina cada 4 semanas. Cada ciclo de QT consistió en infusión intravenosa (IV) de 1 000 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos seguido de 1 semana de descanso. Se recomendó iniciar QT adyuvante entre los días 10 y 42 siguientes a la cirugía o tras la curación de la herida. Los integrantes del grupo control sólo fueron observados. Los pacientes fueron retirados del estudio en caso de recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable del tratamiento o embarazo.

El parámetro de evaluación principal fue la supervivencia libre de enfermedad (tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de recurrencia local o a distancia, o fallecimiento). La fecha de recurrencia fue definida como la de aparición del primer síntoma que indicara recaída o documentación de enfermedad recurrente por técnicas de diagnóstico por imagen. Los parámetros de evaluación secundarios incluyeron toxicidad, calidad de vida y supervivencia global, definida por el período desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

## Resultados

Entre julio de 1998 y diciembre de 2004, se incluyó un total de 368 pacientes de 88 centros de Alemania y Austria. Los pacientes fueron asignados al azar al grupo de gemcitabina (n = 186) y al de observación (n = 182). Todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis de seguridad. La población de intención de tratar (ITT) para el análisis del criterio primario de valoración incluyó a 179 pacientes del grupo de gemcitabina y a 175 del grupo de control. Con excepción de 11 pacientes, todos los demás tenían adenocarcinoma. La mayoría presentaba estadio T3N1 previo a la cirugía con resección R0. La mediana del período entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia en el grupo de gemcitabina fue de 36 días.

La mediana de ciclos administrados a los 179 pacientes asignados a gemcitabina fue de 6. El 62% de los pacientes recibió los 6 ciclos; el 90% recibió al menos 1 dosis; y el 87% recibió al menos 1 ciclo completo de QT adyuvante con gemcitabina. La dosis semanal promedio de gemcitabina fue de 700 mg/m<sup>2</sup>. Las causas de discontinuación de la QT adyuvante en 50 pacientes fueron enfermedad recurrente, falta de adherencia, eventos adversos y alteración de la curación de heridas. La modificación de la dosis se debió a leucopenia, náuseas, infección, trombocitopenia y dolor.

Se evaluó la toxicidad en 186 pacientes del grupo gemcitabina y en 182 del grupo control. En general, la QT adyuvante con gemcitabina fue bien tolerada y la toxicidad de grado 3 o 4 fue poco frecuente. No se observó incremento de la toxicidad hematológica o no hematológica en el curso de los 6 ciclos de gemcitabina. Se informaron 62 eventos adversos en 41 pacientes (26 con gemcitabina y 15 del grupo control). En 5/26 pacientes tratados con gemcitabina que sufrieron efectos adversos graves, éstos fueron considerados relacionados con el tratamiento.

La mediana de seguimiento fue de 53 meses; el 74.3% de los pacientes del grupo gemcitabina y el 92% del grupo control presentaron enfermedad recurrente. La recurrencia local con metástasis (MTT) a distancia o sin ésta afectó al 34% de los

pacientes con recaída del grupo de gemcitabina y al 41% del grupo control. Las MTT a distancia fueron la única manifestación de enfermedad recurrente en el 56% de los pacientes con recaída en el grupo de gemcitabina y en el 49% de aquellos del grupo control. El sitio primario de recaída a distancia fue el hígado (36% en el grupo gemcitabina y 37% en el control).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 13.4 meses en el grupo de gemcitabina y de 6.9 meses en el grupo control. La ventaja en la supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo de gemcitabina fue significativa. Las tasas estimadas de supervivencia libre de enfermedad a los 1, 2, 3 y 5 años fueron, respectivamente, del 58%, 30.5%, 23.5% y 16.5% en el grupo con gemcitabina y 31%, 14.5%, 7.5% y 5.5% en el control. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 13.7 meses en el grupo tratado con gemcitabina y de 6.9 meses en el control. El efecto beneficioso de la terapia adyuvante con gemcitabina sobre la supervivencia libre de enfermedad se observó en pacientes con resección R0 y R1, con tumores primarios grandes y pequeños con compromiso ganglionar o sin éste.

Se observó una tendencia no significativa a la mejoría de la supervivencia global a favor de la gemcitabina en la población de ITT. La mediana de supervivencia global fue de 22.1 meses en el grupo tratado con gemcitabina y de 20.2 meses en el grupo control. Las tasas de supervivencia totales estimadas a los 1, 2, 3 y 5 años fueron del 72.5%, 47.5%, 34% y 22.5% con gemcitabina y del 72.5%, 42%, 20.5% y 11.5% en el grupo control, respectivamente. La ventaja en la supervivencia resultó significativa, con una mediana de 24.2 meses en el grupo de gemcitabina y de 20.5 meses en el control. Se observó una diferencia significativa en la mediana de la supervivencia global a favor de la gemcitabina en pacientes en estado R0 (24.4 frente a 21.7 meses), T3-4 (22.5 frente a 19.9 meses) y N- (34 frente a 27.6 meses en el análisis de ITT).

## Discusión

El análisis del parámetro de evaluación principal demostró que 6 meses de tratamiento adyuvante con gemcitabina mejoró significativamente la mediana de supervivencia libre de enfermedad (13.4 meses) en pacientes con resección completa de CP por más de 6 meses en comparación con el grupo de observación (6.9 meses). El efecto beneficioso de la terapia adyuvante con gemcitabina sobre la supervivencia libre de enfermedad se observó en los pacientes con estado R0 (13.1 frente a 7.3 meses) y R1 (15.8 frente a 5.5 meses).

La supervivencia global no resultó significativa en el análisis de ITT, con un 27% de los pacientes todavía con vida. El efecto beneficioso de la terapia adyuvante con gemcitabina sobre la supervivencia libre de enfermedad fue uniforme en todos los subgrupos analizados, principalmente en los subgrupos con mal pronóstico R1, N+ y T3-4. La mediana de supervivencia libre de enfermedad en pacientes N- (el subgrupo con menor riesgo de recaída) fue de 12 meses en el grupo control, mientras que en el grupo de alto riesgo con resección R1 se triplicó hasta 15.8 meses después del tratamiento con gemcitabina. Esto confirma que el CP es una enfermedad sistémica aun en estadios tempranos, lo que destaca la necesidad de QT adyuvante eficaz.

La terapia con gemcitabina ha mostrado beneficio clínico superior y mejoría de la mediana de supervivencia en comparación con el fluorouracilo en CP avanzado y se acepta actualmente como el tratamiento paliativo estándar. Los resultados del estudio CONKO-001 muestran que la gemcitabina podría también convertirse en el tratamiento adyuvante estándar.

Los resultados del estudio indican que el tratamiento adyuvante con gemcitabina tiene mínima toxicidad, no afecta la calidad de vida y ofrece una buena y actualmente la mejor posibilidad de supervivencia libre de enfermedad prolongada en pacientes con cáncer de páncreas con resección R0 o R1.

## 6 - Estudio de fase II con la Combinación de Uracilo-Tegafur y Leucovorina en Pacientes Ancianos ( $\geq 75$ años) con Cáncer Colorrectal: ECOG 1299

Hochster H, Luo W, Benson A y colaboradores

New York University Cancer Institute, Nueva York; Capitol District Hematology/Oncology, Latham; Meriter Hospital, Madison; EE.UU.

[Phase II Study of Uracil-Tegafur with Leucovorin in Elderly ( $\geq 75$  years old) Patients with Colorectal Cancer: ECOG 1299]

Journal of Clinical Oncology 25(34):5397-5402, Dic 2007

*En este estudio de fase II, la combinación de uracilo-tegafur con leucovorina mostró eficacia y buena tolerabilidad en el tratamiento de pacientes mayores de 75 años con cáncer colorrectal avanzado.*

Varias prodrogas del fluorouracilo (FU) para administración oral se encuentran actualmente disponibles para el tratamiento del cáncer colorrectal. A continuación se informan los resultados del estudio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en el que se empleó el modulador oral de la fluoropirimidina, uracilo-tegafur (UTF), con leucovorina (LV) en una población de pacientes ancianos. En los EE.UU., señalan los autores, esta población podría aumentar a 70 millones de personas durante los próximos 25 años, lo que significaría su duplicación.

El principal tratamiento del cáncer colorrectal se basa en las terapias con FU. En los casos con metástasis, la tasa de respuesta al bolo con FU/LV se encuentra entre el 10% y 15%, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 12 meses. La adición de nuevos citotóxicos incrementó la respuesta al 45% y 50% y mejoró la supervivencia a 15 y 17 meses, lo que también ha incrementado los costos.

Se encuentran disponibles algunos datos sobre la eficacia y tolerabilidad en relación con la edad. En el trabajo de Sargent y colaboradores, un estudio de fase III con FU más LV o levamisol, se observaron beneficios comparables en la supervivencia entre los grupos de edad; la toxicidad fue similar en el grupo de pacientes mayores de 70 años, aunque éstos tuvieron mayor leucopenia. Asimismo, Folprecht y colaboradores condujeron un estudio retrospectivo que incluyó a más de 20 ensayos clínicos, con un total de 629 pacientes ancianos (mayores de 70 años), en el cual se señaló que los beneficios de la infusión con FU fueron mayores respecto del bolo tanto en los mayores de 70 años como en el grupo más joven. Si bien la supervivencia libre de progresión de la enfermedad se incrementó en el grupo mayor de 70 años, este resultado no produjo una diferencia en la mediana de supervivencia total.

El UTF es una combinación molar con una relación de 1:4 de tegafur (prodroga del FU 100% biodisponible por vía oral) y uracilo (un inhibidor de la drosipirimidina deshidrogenasa). El tegafur es convertido a FU en el hígado por el citocromo P450. La dosis de UTF es de 300 a 800 mg/m<sup>2</sup>/día. Borner y colaboradores compararon el bolo de 425 mg/m<sup>2</sup>/día de FU y 20 mg/m<sup>2</sup>/día de LV por 5 días con 300 mg/m<sup>2</sup>/día de UTF y 90 mg/día de LV. En esta comparación, se confirmó un menor perfil de toxicidad del UTF; la toxicidad limitante de la dosis fue la diarrea y no se produjo mielosupresión grave. En cuanto a la farmacocinética de esta clase de drogas, se requiere precaución en pacientes ancianos debido al metabolismo preferentemente renal, más que hepático, de los inhibidores de la drosipirimidina deshidrogenasa.

La combinación de UTF y LV, como las fluoropirimidinas orales, puede producir el beneficio de la infusión prolongada del FU sin el inconveniente del uso de la bomba de infusión. El objetivo de este estudio fue determinar si los resultados informados previamente con UTF/LV son aplicables a una población anciana de una edad de por lo menos 75 años y establecer el patrón de toxicidad específico para esta cohorte.

### Pacientes y métodos

**Población.** Desde junio de 2000 hasta julio de 2001, se incorporaron 58 pacientes de 18 centros de los EE.UU., los cuales presentaban adenocarcinoma colorrectal con metástasis confirmada, edad igual o mayor de 75 años y enfermedad mensurable.

**Plan de tratamiento.** Se administraron cápsulas de UTF en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día divididas en 3 administraciones y tabletas de LV en dosis de 30 mg administradas con cada dosis de UTF durante 28 días, con 7 días de reposo. Este ciclo se repitió cada 35 días hasta la progresión de la enfermedad.

**Toxicidad y respuesta.** La respuesta se evaluó durante el tratamiento por tomografía computarizada a intervalos de 10 semanas. La toxicidad se midió en una escala de 1 a 5 según el *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versión 2.0.

**Métodos estadísticos.** En este estudio multicéntrico, abierto, de fase II, se evaluó la combinación de UTF con LV en pacientes ancianos con cáncer colorrectal metastásico. El criterio de evaluación primario fue la tasa de respuesta total objetiva (respuesta parcial más completa). Se consideró que la respuesta fue exitosa si el porcentaje era superior a la respuesta histórica del 10% en este grupo de pacientes. La supervivencia total se definió como el registro del tiempo hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados

#### Características de los pacientes

Entre junio de 2000 y julio de 2001, se seleccionaron de 18 centros del *Eastern-Cooperative Oncology Group* (ECOG) 58 pacientes; fueron tratados finalmente 55 de ellos. En el momento de la inclusión, los individuos tenían entre 75 y 90 años (media de edad: 81 años). Sobre el total, el 79% (41) presentaba diseminación hepática y el 45% (22), pulmonar o pleural.

#### Tratamiento, toxicidad y respuesta

El intervalo del número total de ciclos fue de 1 a 29, con una media de ciclos de 3. El 35% de los 55 pacientes requirió modificaciones de las dosis por toxicidad.

Treinta y siete pacientes (48%) presentaron toxicidad de grado 3; 4 pacientes (7%), de grado 4; y 1 paciente (2%), de grado 5. La toxicidad de grado 3 más frecuente fue la diarrea, seguida por fatiga y náuseas.

Para los pacientes entre los 85 y 90 años, el cociente de posibilidades (*odds ratio*) fue de 7.0 ( $p = 0.01$ ) en comparación con el grupo de edad entre los 75 y 84 años.

De los 55 pacientes, 12 tuvieron respuesta al tratamiento, con 1 caso de respuesta completa (2%) y 11 parciales (20%). Por otra parte, 18 pacientes (33%) tuvieron enfermedad estable, 16 (29%) presentaron enfermedad progresiva y 9 (16%) no fueron evaluados. Por lo tanto, la tasa total de respuesta fue del 22%.

#### Supervivencia

De los 55 pacientes incluidos en el estudio y que recibieron tratamiento, murieron 54; 51 (96%) por eventos relacionados con la edad, 1 (2%) probablemente a causa del tratamiento (isquemia cerebrovascular), 1 (2%) murió por una causa distinta del tratamiento o el cáncer colorrectal y otro por causa desconocida. Un paciente presentó una supervivencia de 54 meses, lo que constituyó el tiempo máximo de seguimiento de este estudio. La media del tiempo de supervivencia fue de 13 meses, sin diferencia significativa entre sexos. De los 55 pacientes, 44 presentaron progresión, 10 murieron sin que ésta se documentara y 1 no tuvo progresión. La supervivencia libre de progresión fue de 4.6 meses, sin diferencias entre sexos.

### Discusión

Este estudio realizado en pacientes ancianos con cáncer colorrectal en el que se evaluó el tratamiento con la combinación UTF/LV fue una experiencia única si se considera la edad avanzada del grupo, señalan los autores (mediana de edad: 81 años). La tasa total de respuesta fue del 22%, lo que se

corresponde con lo informado por otros estudios, en particular aquellos multicéntricos. La toxicidad gastrointestinal de grado 3 a 4, que consistió principalmente en diarrea, tuvo una incidencia del 36%. La incidencia de neutropenia fue mínima.

En el estudio *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-06*, la tasa de diarrea de grado 3 a 4 fue del 29%, con una toxicidad no hematológica de grado 3 a 4 del 38%. Este perfil de toxicidad es similar al del presente estudio, que se efectuó en una población de mayor edad. Bennouna y colaboradores, en un estudio de fase II en el que se empleó UTF/LV con oxaliplatino, informaron una tasa de respuesta del 34% y una media de supervivencia de 18 meses. Por otra parte, la tasa de respuesta con capecitabina y oxaliplatino en pacientes ancianos ha sido del 36%, con una media de supervivencia de 13.2 meses, lo que es comparable a los resultados del presente estudio con un único agente fluoropirimidínico.

### Conclusión

Este estudio realizado en pacientes ancianos se corresponde con hallazgos previos que refieren que la combinación de UTF/LV constituye un régimen eficaz y tolerable en pacientes con cáncer colorrectal. El empleo de este esquema en pacientes mayores de 75 años preserva la actividad de la terapia de la fluoropirimidina y se asocia con menor toxicidad respecto de los 5 bolos diarios de FU y LV (Régimen Mayo) o capecitabina. Los trabajos futuros deberán evaluar el estado funcional y la calidad de vida con este tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94664](http://www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94664)

## 7 - Tratamiento del Cáncer Rectal en Estadios Tempranos T1 y T2

Stamos M, Murrell Z

University of California at Irvine, Irvine, EE.UU.

[Management of Early Rectal T1 and T2 Cancers]

Clinical Cancer Research 13(22):6885-6889, Nov 2007

*La escisión local podría ser viable en pacientes con cáncer T1 bien diferenciado o moderadamente diferenciado que compromete menos del 40% de la circunferencia, sin compromiso linfvascular, en particular cuando la única opción alternativa es la resección abdominoperineal.*

Más de 42 000 personas por año presentan cáncer rectal en los EE.UU.; alrededor de 8 500 mueren a causa de la enfermedad. Si bien la cirugía sigue siendo la base del tratamiento, se han logrado numerosos avances. Hacia el año 1839, el único tratamiento posible era la colostomía para reducir la obstrucción; después se utilizaron cirugías con exéresis mesorrectal total y cirugías radicales reconstructivas. La introducción de nuevas modalidades de estadificación ha conducido al resurgimiento del tratamiento local del cáncer rectal en estadios tempranos, con intención curativa, por escisión transanal. No obstante, el uso de tratamiento local para cáncer rectal se encuentra en discusión; a continuación, se describen los hallazgos de estudios retrospectivos y prospectivos al respecto.

### Opciones de tratamiento del cáncer rectal en estadios tempranos

#### Resección radical

La resección abdominoperineal y la resección anterior constituyen las terapias de referencia para el cáncer rectal. Estas intervenciones permiten que el cirujano pueda remover no sólo el tumor primario sino también los ganglios linfáticos que drenan hacia esa región, con lo que se reduce la posibilidad de recidiva local y a distancia. En un estudio retrospectivo, Bentrem y

colaboradores evaluaron a 168 pacientes con cáncer rectal en estadio T1 que fueron tratados con cirugía radical; de éstos, 31 pacientes (18%) presentaron ganglios linfáticos metastásicos. Los investigadores informaron la existencia de recidiva local y a distancia, aunque el número de casos fue escaso; el 18% de los tumores mostró invasión linfvascular y el 6% estaba escasamente diferenciado. Además, el 10% del total de los pacientes recibió radioterapia (inicialmente para los ganglios comprometidos) y el 17% recibió quimioterapia adyuvante.

#### Escisión transanal

A lo largo de tres décadas, la escisión transanal ha sido una opción muy difundida para el tratamiento de los tumores en estadios T1 y de adenocarcinomas rectales en estadio T2. La estadificación preoperatoria es importante para determinar si la escisión transanal es una opción terapéutica apropiada para el cáncer rectal. En general, hay acuerdo en que los tumores tratados de esta forma deben ser móviles, en estadios T1 y T2 y con ganglios linfáticos negativos por ultrasonografía,  $\leq 10$  cm del borde anal y con un compromiso  $\leq 40\%$  de la circunferencia, e histología favorable en la biopsia sin invasión linfvascular.

#### Resección local más terapia adyuvante

Con frecuencia, los pacientes sometidos a tratamiento del cáncer rectal T2 por escisión local reciben radioterapia adyuvante. Si bien los datos prospectivos disponibles son escasos, en el informe suministrado por Russell y colaboradores, del *Radiation Therapy Oncology Group*, 25 pacientes con cáncer en estadio II fueron divididos en dos grupos de investigación; el primer grupo estuvo compuesto por 8 pacientes que recibieron radioterapia adyuvante (50-56 Gy) junto con 2 ciclos de fluorouracilo; en el segundo grupo, 17 pacientes fueron tratados con dosis altas de radiación (59.4-65 Gy) y el mismo tipo de quimioterapia. Se registró un índice de recidiva local del 16%; el 12% de los pacientes presentó enfermedad recidivante a distancia. Asimismo, el estudio incluyó a 13 pacientes con tumores en estadio T3; 3 de ellos recibieron la dosis de quimiorradiación más reducida y 10 recibieron la más elevada; el índice de recidiva local fue del 23% y el diseminación a distancia, del 31%. El estudio del *Cancer and Leukemia Group B* (Steele y colaboradores) evaluó a 51 pacientes con tumores T2 tratados con escisión local y tratamiento adyuvante; a los 48 meses, el índice de fracaso fue del 20% (10/51 pacientes); en el 50% de los casos la recidiva fue local, en el 30% a distancia y en el 20%, local y a distancia.

Si se consideran los estudios prospectivos en conjunto, es posible afirmar que a pesar de la terapia adyuvante la escisión anal para los tumores T2 y T3 se asocia con un alto índice de recidiva; pero las diferencias no resultan tan significativas cuando se comparan estos resultados con los de pacientes sometidos a cirugía radical. Esto ocurre particularmente si se tiene en cuenta el sesgo de selección al considerarse exclusivamente los tumores con ganglios linfáticos negativos.

#### Escisión local después de la terapia neoadyuvante

Por lo general, la escisión local para el cáncer rectal se efectúa en pacientes seleccionados con estadios T1 y T2. Este procedimiento es infrecuente en pacientes con cáncer rectal T3, salvo en aquellos casos que no podrían soportar una cirugía mayor debido a las comorbilidades existentes. Bonnen y colaboradores evaluaron retrospectivamente, a lo largo de 12 años, a 26 pacientes con cáncer T3 que fueron intervenidos con escisión local luego de recibir la terapia neoadyuvante. La media del tamaño tumoral inicial fue de 3.5 cm; 23 pacientes presentaron tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados; el 73% de los pacientes presentó una cicatriz residual luego de la terapia neoadyuvante; y el 54%, una respuesta histológica completa a la terapia neoadyuvante, sin detección de cáncer residual. Además, el 35% de los pacientes presentó sólo enfermedad residual microscópica y el 12%, enfermedad residual evidente; la recidiva pelviana fue del 6%. En un grupo de comparación de pacientes tratados con cirugía



radical con escisión mesorrectal, la recidiva pélvica fue del 8%. Si bien estos resultados parecen promisorios, son necesarias nuevas investigaciones y estudios prospectivos.

### Supervivencia después de la cirugía de rescate en la recidiva del cáncer rectal con escisión local

Son escasos los datos y la información prospectiva sobre la supervivencia de los pacientes luego de la cirugía de rescate en cáncer rectal recidivante previamente tratado con escisión local. Madbouly y colaboradores evaluaron retrospectivamente a 52 pacientes sometidos a escisión transanal; 14 de los 15 pacientes con recidiva recibieron la cirugía, con un índice de rescate del 56.2%. En el estudio mencionado del *Radiation Therapy Oncology Group*, se aplicó cirugía de rescate en 5 pacientes con fracaso inicial local; 4 de ellos presentaron metástasis. En otro estudio, Mellgren y colaboradores trataron con cirugía de rescate a 24 de 25 pacientes con recidiva local; el índice de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 50%.


Friel y colaboradores analizaron retrospectivamente a 29 pacientes que fueron sometidos a cirugía radical de rescate por recurrencia local luego de la escisión transanal; se observó que el 90% de los pacientes presentó recidiva en la pared rectal y el 10%, recidiva por fuera de la región rectal; el 79% de los pacientes consideró que estaba curado por el procedimiento de rescate. La supervivencia libre de enfermedad fue del 68% en pacientes con tumores de histología favorable y del 29% en aquellos con tumores de histología desfavorable. Los resultados de la cirugía de rescate para la recidiva luego del fracaso de la escisión local no fueron equivalentes a los alcanzados en pacientes que primero recibieron tratamiento con un procedimiento más radical. En un estudio que incluyó a 50 pacientes, Weiser y colaboradores llegaron a la misma conclusión.

Para evaluar la eficacia de la cirugía radical inmediata luego de la escisión local en una situación de características desfavorables, Hahnloser y colaboradores revisaron los datos de un grupo de 52 pacientes con adenocarcinomas rectales que recibieron extirpación local seguida por cirugía radical en un período de 30 días. La cirugía radical se realizó debido a la observación de pólipo canceroso, márgenes positivos, invasión linfovascular y cáncer en estadio T3. El 23% del total de los pacientes presentó compromiso de ganglios linfáticos y el 29%, signos de cáncer residual en la muestra. El compromiso ganglionar se observó en el 21% de los pacientes con cáncer T1. No se hallaron diferencias significativas en la recidiva local entre los pacientes del grupo evaluado (3%) y aquellos sometidos a cirugía radical (5%) o que sólo habían recibido escisión local (8%). No hubo diferencias significativas en la supervivencia total a 5 años. Los investigadores concluyeron en que la escisión local seguida de cirugía radical dentro de los 30 días no modifica los resultados. En este sentido, no obstante la limitada información disponible, si bien la cirugía de rescate no ofrece la misma supervivencia libre de enfermedad que la cirugía radical desde el inicio, al parecer tiene un margen de eficacia del 50%. Además, si el procedimiento se efectuara inmediatamente debido a las características adversas, tendría un porcentaje de éxito comparable con el de la cirugía radical desde el inicio.

### Conclusiones

Los datos referidos al papel de la escisión local en el cáncer rectal en estadios tempranos son conflictivos, en principio, debido a la dificultad para alcanzar las características adecuadas en todos los pacientes; en particular, el importante margen de fracasos para alcanzar los márgenes libres constituye un dato poco alentador, el cual posiblemente esté asociado con un número significativo de fracasos locales. Sin embargo, la escisión local podría ser una opción viable en un determinado grupo de pacientes; entre ellos, los que presentan cáncer T1 bien diferenciado o moderadamente diferenciado que compromete  $\leq 40\%$  de la circunferencia, sin compromiso linfovascular, en particular cuando la única opción alternativa es la resección abdominoperineal. Hay tres factores clave que deben ser considerados; el primero, la adecuada estadificación

preoperatoria que puede requerir la asistencia de un profesional bien entrenado en ecografía endorrectal para asegurar la óptima selección de los pacientes, que es un aspecto esencial. En segundo término, se debe asegurar la presencia de márgenes libres; se infiere de la literatura que este aspecto suele ser dificultoso. Por último, se debe considerar la terapia adicional (cirugía radical o posiblemente quimiorradiación) en el caso de que las condiciones sean desfavorables.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94684](http://www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94684)

## 8 - Recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology para la Profilaxis y el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso en Pacientes con Cáncer

Lyman G, Khorana A, Francis C y colaboradores

Duke University Medical Center, Rochester, EE.UU.; Ospedali Riuniti Bergamo, Bérgamo, Italia; American Society of Clinical Oncology, Alexandria, EE.UU. y otros centros participantes

[*American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer*]

*Journal of Clinical Oncology* 25(34):5490-5505, Dic 2007

### Análisis del riesgo incrementado de patología tromboembólica en pacientes con neoplasias y actualización de la información sobre su profilaxis y tratamiento.

El tromboembolismo venoso (TEV) que afecta a pacientes con cáncer constituye una complicación mayor, con una incidencia del 4% al 20%, y es una de las causas principales de muerte entre estos individuos. El riesgo del TEV, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo de pulmón (EP), se incrementa varias veces en estos pacientes. Asimismo, la tasa de TEV podría estar subestimada, dado que la incidencia en la autopsia puede llegar al 50% respecto de la tasa comunicada del 4% al 20%. En la actualidad, la incidencia parece estar en aumento. La toxicidad vascular, particularmente el tromboembolismo, es específica de las drogas antiangiogénicas. Los nuevos esquemas que incluyen talidomida, lenalidomida o bevacizumab se asocian con una incidencia elevada de TEV.

En un estudio observacional prospectivo que incluyó a pacientes ambulatorios con cáncer que iniciaron quimioterapia, el TEV y el tromboembolismo arterial causaron el 9% de las muertes. El cáncer diagnosticado en el momento o dentro del año de un episodio de TEV se asocia con un incremento de la mortalidad al año de 3 veces. La tasa de mortalidad intrahospitalaria es mayor entre los pacientes internados con TEV. En el caso de los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente, el riesgo de EP fatal entre los que tienen cáncer es 3 veces mayor respecto de aquellos sin cáncer. A su vez, la recurrencia de episodios de TEV entre los pacientes con cáncer también es 3 veces mayor respecto de aquellos sin cáncer; además, estos pacientes requieren anticoagulación por largo plazo, con un riesgo de complicaciones hemorrágicas que duplica al de aquellos sin cáncer.

El riesgo de trombosis varía según los distintos subgrupos de cáncer y la historia natural de la enfermedad. El riesgo de TEV es mayor en la fase inicial después del diagnóstico. También se ha documentado la asociación de TEV con sitios específicos del cáncer –como páncreas, estómago, cerebro, ovarios, riñones y pulmones– y con la presencia de metástasis. Algunos estudios recientes han sugerido que hay asociación entre TEV y neoplasias hematológicas, particularmente con linfomas.

Los pacientes con cáncer que reciben tratamiento activo tienen mayor riesgo de TEV. Algunos estudios han comunicado que

estos pacientes presentan un incremento de 6.5 veces en el riesgo, el cual también aumenta en pacientes internados. Entre los pacientes con cáncer que serán sometidos a cirugía, el riesgo de TVP posoperatoria se duplica y el de EP fatal se triplica en comparación con aquellos sin cáncer con una cirugía programada similar. Otros posibles factores de riesgo incluyen un recuento plaquetario prequimioterapia igual o superior a 350 000/ $\mu$ l y la presencia de mutaciones protrombóticas.

En los últimos 30 años, muchos estudios aleatorizados que incluyeron a una gran variedad de poblaciones demostraron que la profilaxis primaria puede reducir la TVP, el EP y el EP fatal. Sin embargo, las encuestas realizadas a oncólogos mostraron una baja adherencia de los profesionales a esta estrategia; esta situación puede estar relacionada con un escaso reconocimiento de los factores de riesgo prevalentes, con la preocupación por el riesgo de hemorragia y con la falta de conocimiento de las normas dentro de la comunidad oncológica.

### Material y métodos

El *Health Services Committee* (HSC) de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) conformó un panel de expertos para evaluar el riesgo de TVE en pacientes con cáncer en tratamiento farmacológico o por cirugía. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para la identificación de estudios clínicos aleatorizados que hubieran evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer respecto de la supervivencia, complicaciones hemorrágicas y prevención del TEV. Los estudios debían haber incluido a pacientes adultos con cáncer asignados aleatoriamente a tratamiento anticoagulante o a un grupo control apropiado. La anticoagulación debía ser con heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o con un antagonista oral de la vitamina K. Se incluyeron únicamente los estudios que tuvieron como criterio de valoración principal o secundario al TEV o la mortalidad.

### Resultados

Sólo 3 estudios que evaluaron una estrategia de profilaxis primaria en pacientes ambulatorios con cáncer tuvieron al TEV como criterio principal; no se halló ningún metaanálisis sobre este tema. Cuatro estudios clínicos aleatorizados compararon en pacientes con cáncer el impacto de la HBPM con los antagonistas de la vitamina K sobre la recurrencia de TEV; todos mostraron una tendencia hacia menor riesgo de recurrencia con la HBPM. Una variedad de estudios y un metaanálisis evaluaron la repercusión sobre la mortalidad específica por cáncer de los anticoagulantes administrados para el TEV; en 8 estudios aleatorizados que compararon HBPM y antagonistas de la vitamina K, no se registró diferencia significativa en la mortalidad para todos los pacientes o para aquellos que tenían cáncer. Ninguno de esos estudios había sido diseñado para estudiar la mortalidad específica por cáncer. Se ha comunicado menor mortalidad a los 3 meses para el subgrupo de pacientes con cáncer tratados con HBPM respecto de aquellos que recibieron HNF.

Pocos estudios incluyeron específicamente profilaxis quirúrgica en pacientes con cáncer. A pesar de la reducción de la mortalidad a los 3 años en 4 estudios retrospectivos con HNF profiláctica en cáncer gastrointestinal resecable, 2 estudios comunicaron un incremento significativo de la mortalidad a los 3 años en pacientes similares. Una revisión reciente sobre profilaxis de TVP, incluido un subgrupo de pacientes con cáncer, identificó 26 estudios. Si bien se observó una reducción significativa en la TVP en pacientes que recibieron HBPM, y no hubo diferencias entre HBPM y HNF. En un metaanálisis, se comunicó que los pacientes que recibieron HBPM durante las 4 o 5 semanas siguientes a la cirugía presentaron una reducción significativa del riesgo de TVP detectada por estudios pero no de la TEV sintomática respecto de aquellos que recibieron tratamiento por un plazo menor. Por último, son contradictorios los resultados obtenidos sobre la anticoagulación en pacientes con cáncer sin diagnóstico de TEV.

### Recomendaciones

#### *Pacientes con cáncer internados*

En ausencia de hemorragia o de otras contraindicaciones, debe considerarse la profilaxis del TEV con anticoagulantes. La frecuencia de TEV entre los pacientes hospitalizados varía ampliamente, con cifras entre el 0.6% y 18%. Los pacientes que presentan un riesgo particularmente elevado son los ancianos, aquellos con cáncer de cerebro, páncreas, tracto gastrointestinal, ovarios, riñón, pulmón y hematológico; y también los individuos con enfermedad metastásica, inmovilizados, neutropénicos o con infecciones.

Las normas de 2004 del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan la profilaxis farmacológica con bajas dosis de heparina o HBPM para pacientes en cama con cáncer activo. No obstante, ningún estudio aleatorizado incluye información específica sobre hemorragia en el subgrupo de pacientes con cáncer.

#### *Pacientes ambulatorios durante quimioterapia sistémica*

No se recomienda la profilaxis rutinaria con agente antitrombótico. Por otra parte, los pacientes que reciben talidomida o lenalidomida con quimioterapia o dexametasona tienen riesgo elevado de trombosis y requieren profilaxis. Hasta que se reúna mayor información, en pacientes con mieloma que reciben talidomida más quimioterapia o dexametasona se indica la administración de HBPM o warfarina.

No se recomienda el empleo rutinario de profilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia. Esto se debe a la existencia de información conflictiva proveniente de estudios clínicos, a la preocupación sobre el riesgo de hemorragia, a la necesidad de monitoreo de laboratorio y de ajustes de dosis y a una incidencia de TEV relativamente baja. Sin embargo, el riesgo en pacientes que reciben talidomida se encuentra entre el 17% y 26% en combinación con dexametasona y entre el 12% y 28% con otros agentes, incluida la antraciclina. La información reciente aportada por estudios no aleatorizados sobre regímenes con talidomida en pacientes con mieloma múltiple sugiere que es eficaz la anticoagulación profiláctica con HBPM, warfarina en dosis de 1 mg y 1.25 mg y aspirina.

#### *Pacientes en plan quirúrgico*

Las recomendaciones son las siguientes: 1) debe considerarse el empleo de tromboprofilaxis en todos los pacientes a quienes se les va a realizar cirugía mayor debido a una neoplasia; 2) los pacientes que serán sometidos a laparotomía, laparoscopia o toracotomía de más de 30 minutos deben recibir tromboprofilaxis farmacológica con dosis bajas de HNF o HBPM, salvo que haya contraindicaciones; 3) la profilaxis debe iniciarse en el preoperatorio o tan rápido como sea posible en el período posoperatorio; 4) se pueden agregar métodos mecánicos a los farmacológicos, pero no como monoterapia, salvo que los métodos farmacológicos estén contraindicados; 5) la combinación de ambos métodos puede mejorar la eficacia, especialmente en pacientes con alto riesgo; y 6) se debe aplicar la profilaxis por un mínimo 7 a 10 días en el período posoperatorio. Se puede considerar la profilaxis prolongada de hasta 4 semanas en pacientes con cirugía mayor abdominal o pélvica debido a neoplasia con riesgo elevado, que presenten enfermedad maligna residual luego de la operación, con obesidad o antecedentes de TEV.

#### *Recomendaciones para pacientes con TEV confirmada*

1) La estrategia más frecuente es el empleo de HBPM para los primeros 5 a 10 días de anticoagulación en pacientes con cáncer con TEV confirmada; 2) también es frecuente el empleo de esta estrategia por al menos 6 meses como tratamiento anticoagulante a largo plazo; son aceptables los antagonistas de la vitamina K con RIN de 2 a 3 si no se dispone de HBPM; 3) después de 6 meses, se debe considerar el tratamiento anticoagulante por tiempo indefinido para pacientes seleccionados con cáncer activo, como aquellos con enfermedad metastásica y los que reciben quimioterapia; 4) sólo se indica la inserción de un filtro en la vena cava en pacientes con

contraindicaciones para la anticoagulación y en aquellos con TEV recurrente a pesar del tratamiento adecuado a largo plazo con HBPM; 5) también se recomienda la anticoagulación en pacientes con neoplasias del SNC para TEV confirmada, al igual que en otros tipos de cáncer; 6) para pacientes ancianos, se recomienda anticoagulación para TEV confirmada, al igual que en otros pacientes.

#### **Anticoagulantes en pacientes con cáncer en ausencia de TEV confirmada**

No se recomienda el empleo de anticoagulantes para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer sin TEV. Asimismo, los pacientes con cáncer deberían participar en estudios clínicos diseñados para evaluar el uso de terapia anticoagulante como adyuvante del tratamiento antineoplásico estándar.

#### **Conclusiones**

Los pacientes con cáncer internados deben ser considerados candidatos para la profilaxis del TEV en ausencia de contraindicaciones específicas, como la hemorragia activa. Cabe señalar que la información que justifica esta conducta proviene de estudios clínicos en los cuales la proporción de los pacientes con cáncer fue baja; además, ninguno de esos estudios comunicó específicamente información sobre hemorragia entre los pacientes con cáncer. Es escasa la información disponible sobre la prevención del TEV en pacientes ambulatorios con cáncer.

Si bien las normas indican la utilización de HBPM o warfarina en pacientes que reciben talidomida con quimioterapia o dexametasona debido al alto riesgo de TEV, la recomendación se basa en estudios no aleatorizados y en la extrapolación de estudios aleatorizados que incluyeron a grupos similares con alto riesgo. Por otra parte, se requieren mayores estudios para definir la conducta en pacientes que reciben tratamientos nuevos, en particular para el empleo de agentes antiangiogénicos.

Todos los pacientes que serán sometidos a cirugía mayor debido a enfermedad maligna deben ser considerados para tromboprofilaxis por un mínimo de 7 a 10 días después de la intervención. Si bien se puede considerar la profilaxis prolongada durante 4 semanas en pacientes con cirugía abdominal o pélvica debido a cáncer con características de alto riesgo –como obesidad, cáncer residual o antecedentes de TEV–, se requiere un mayor número de estudios para definir los beneficios comparativos y los riesgos asociados con la anticoagulación prolongada. La estrategia más frecuente se basa en HBPM tanto para el tratamiento inicial como a largo plazo debido a TEV documentada en pacientes con enfermedad maligna. Si bien se debe considerar el tratamiento por tiempo indefinido en pacientes con cáncer activo, incluidos aquellos con enfermedad metastásica o que continúan con quimioterapia sistémica, esta recomendación se basa en el consenso del panel en ausencia de datos provenientes de estudios clínicos. Es necesaria mayor información para evaluar los beneficios comparativos y los riesgos de la profilaxis de TEV en pacientes con alto riesgo, incluidos los ancianos y aquellos con neoplasias del SNC.

Por último, actualmente no se puede recomendar la anticoagulación para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer sin TEV confirmada; al respecto, los resultados de estudios clínicos individuales y de metaanálisis han referido información conflictiva. Se debe recomendar la participación de pacientes con esta patología en estudios clínicos diseñados para evaluar la terapia anticoagulante como estrategia adyuvante en el tratamiento antineoplásico estándar.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94674](http://www.siicsalud.com/des/resiiccompleto.php/94674)

## **9 - Nuevas Estrategias de Terapias Antihormonales Combinadas con Tratamientos Biológicos Dirigidos: Enfoque en las Perspectivas y Ensayos Clínicos**

*Gligorov J, Azria D, Spano J*

Tenon Hospital, París; INSERM U860, Montpellier; Pitie-Salpetriere Hospital, París; Francia

*[Novel Therapeutic Strategies Combining Antihormonal and Biological Targeted Therapies in Breast Cancer: Focus on Clinical Trials and Perspectives]*

**Critical Reviews in Oncology Hematology** 64(2):115-128, Nov 2007

---

*Descripción de los avances logrados con los agentes inhibidores de la transducción de señales y de las investigaciones en curso sobre su uso combinado con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama resistente a hormonas.*

---

Si bien se han alcanzado avances en la detección temprana, la terapia adyuvante y el tratamiento paliativo para los casos avanzados de cáncer de mama, éste sigue siendo un grave problema de salud pública. La deprivación estrogénica con tamoxifeno constituye una de las principales estrategias terapéuticas, tanto en casos iniciales como avanzados, dado que la mayoría de los tumores expresan receptores hormonales (RH). Ante la pérdida de respuesta, actualmente se utilizan los inhibidores de la aromatasa (IA) de tercera generación, que incluyen dos inhibidores competitivos no esteroideos –letrozol y anastrozol– y un inactivador esteroide de la aromatasa –exemestano–, además de un nuevo agente, el fulvestrant, que tiene afinidad muy superior a la del tamoxifeno por el receptor de estrógenos (RE) y sin efectos agonistas conocidos.


#### **Razones para la combinación de terapias biológicas dirigidas y endocrinas**

##### **Resistencia a la terapia endocrina y vías de señalización de crecimiento**

La aparición de resistencia a la terapia endocrina (RTE) constituye el principal problema en el manejo del cáncer de mama avanzado. Hasta hace poco tiempo, sólo se podía cambiar de terapia hormonal, o bien pasar a quimioterapia citotóxica en caso de que se agotara la respuesta.

Se han identificado algunos mecanismos, como las actividades genómicas y no genómicas de los RE y sus interacciones moleculares con receptores de factores de crecimiento y con otras vías de señalización dependientes de quinasas. La sobreexpresión o hiperactivación de estas últimas puede modular los dos tipos de actividad de los RE y conducir a la aparición de RTE. Se reconocen al menos 3 niveles en los que estas interacciones pueden ocurrir; por un lado, la tirosina quinasa (TK) de la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico HER2 (*human epidermal receptor*) y EGFR (*epidermal growth factor receptor*) podría incrementarse durante el tratamiento endocrino y producir el crecimiento celular independiente de las hormonas; asimismo, el RE podría actuar por mecanismos de fosforilación y activación, mediados por la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK [*mitogen-activated protein kinase*]) y por un sistema de señalización extracelular. Un segundo nivel es la señalización no nuclear dependiente de estrógenos, que puede interactuar con la vía de la fosfatidilinositol 3'quinasa (PI3K), que también puede ser activada por los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF). Por último, el RE puede interactuar con la vía de la proteína quinasa activada por estrés; además, la actividad del RE puede ser modulada por la señalización de factores de crecimiento mediada por la proteína quinasa.

Los receptores de progesterona (RPG) parecen intervenir en la regulación de los factores de crecimiento, dado que en algunos tumores la expresión reducida o ausente del RPG señala que hay

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

una mayor actividad de los receptores de IGF, EGFR y HER2, que actuarían por activación de la vía PI3-Akt-mTOR (*mammalian target of rapamycin*: diana de la rapamicina en mamíferos). Esa activación excesiva de receptores de factores de crecimiento se asocia con el aumento de RPg y con menor respuesta a la terapia con tamoxifeno.

### **Inhibidores de la transducción de señales en cáncer de mama**

Los mayores esfuerzos en la elaboración de inhibidores de la transducción de señales (ITS) para tratamiento del cáncer de mama se han dirigido hacia los anticuerpos monoclonales e inhibidores moleculares del receptor de la tirosina quinasa (TKI [*tyrosin kinase inhibitors*]), o de la farnesil transferasa, además de otros agentes que actúan sobre la regulación del ciclo celular, como los antagonistas de mTOR o los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina. La mayoría de los ITS son activos por vía oral y tienen buena tolerabilidad, lo que facilita su inclusión en esquemas combinados con terapias antihormonales, una posible estrategia para prevenir o revertir la aparición de RTE.

### **Vías de la aromatasa y la COX**

Las vías de la aromatasa y la COX-2 presentan una estrecha interrelación; se ha comprobado en tejidos humanos de cáncer de mama que la expresión de COX-2 se correlaciona con la actividad de la aromatasa. A su vez, la prostaglandina E2, producto de la COX-2, induce la biosíntesis de estrógenos y sus niveles elevados se asocian con un alto potencial metastásico y con la negatividad de RE y RPg. La activación del EGFR estimula la COX-2 por medio de la vía MAPK, mientras que las prostaglandinas pueden inducir la activación del EGFR.

El efecto preventivo de los antiinflamatorios no esteroides respecto de la aparición de cáncer, se apoya sobre evidencias firmes, dado que estas drogas inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, con lo que se bloquea la síntesis de prostaglandinas. La isoenzima COX-2 cumple un papel clave debido a que puede ser inducida por numerosos estímulos oncogénicos.

En el presente trabajo, se revisa el estado actual de los diversos ensayos clínicos sobre la combinación del tratamiento endocrino con las nuevas terapias biológicas y se exponen las perspectivas en cáncer de mama.

### **Estrategias terapéuticas clínicas para superar la resistencia endocrina**

#### **Terapia endocrina combinada con terapia dirigida anti-HER2**

La expresión de HER2 se asocia con mayor agresividad biológica y pronóstico desfavorable y se relaciona inversamente con la expresión del RE. Excepcionalmente, ambos marcadores se coexpresan, lo que se asocia con RTE, en especial en tumores con RE+/RPg-, o coamplificación de EGFR o HER2. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 cuyo uso en esquemas combinados ha sido evaluado en numerosos estudios.

*Trastuzumab y terapia endocrina.* Como agente único en tumores de mama con sobreexpresión de HER2, el trastuzumab ha mostrado una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 15%, y del 26% sin tratamiento previo. Asimismo, como terapia de primera línea, en una población con nivel de sobreexpresión 3+ (determinada por inmunohistoquímica o por hibridación por fluorescencia *in situ* [FISH]) se logró una TRO del 24%.

*Trastuzumab con letrozol.* Esta combinación fue evaluada en un estudio de fase II en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado con RH+ y sobreexpresión de HER2 tratadas en su mayor mayoría con tamoxifeno. Se administraron 2.5 mg diarios de letrozol por vía oral y trastuzumab cada 3 semanas hasta aparición de toxicidad inaceptable o progresión. Se observó una TRO del 26%, tasa de beneficio clínico (TBC: respuesta parcial + respuesta completa + estabilización de la enfermedad) del 52% y una mediana de 5.8 meses hasta la progresión; la tolerabilidad fue buena, dado que sólo ocurrieron 2 eventos de toxicidad grave.

Otros ensayos en curso son los siguientes:

- *Letrozol solo o con trastuzumab.* Este estudio de fase III incluye a 300 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado y RE+/HER-2+, o como terapia de primera línea para cáncer de mama metastásico (CMM). El criterio primario de valoración (CPV) es el tiempo hasta la progresión.

- *Monoterapia con trastuzumab y luego combinación con letrozol.* En este ensayo multicéntrico de fase II se evalúa la TRO en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y progresión bajo tratamiento con un IA no esteroide.

- *Trastuzumab con letrozol.* Se trata de un estudio de fase IV que incluye a 370 pacientes con enfermedad metastásica y RE+/HER2+, en el cual se valora el tiempo hasta la progresión.

*Trastuzumab con anastrozol.* Se presentaron recientemente los resultados de un ensayo clínico controlado de fase I/III con anastrozol solo o combinado con trastuzumab, que incluyó a 205 pacientes con CMM, con una mediana de edad de 55 años, RH+ y sobreexpresión de HER2. La supervivencia libre de progresión con el tratamiento combinado fue de 4.8 meses y de 2.4 meses con anastrozol ( $p = 0.0016$ ); las diferencias se mantuvieron en los análisis de subgrupos, pero no se pudo demostrar un impacto significativo sobre la supervivencia general.

*Trastuzumab con fulvestrant.* Se encuentra en curso un estudio de fase II sobre fulvestrant solo o asociado con trastuzumab como terapia de primera línea en cáncer de mama en estadio IV con RE-, RPg- o +, o ambos, y sobreexpresión de HER2, en el cual el criterio primario es la TRO.

*Trastuzumab con exemestano.* Esta combinación fue analizada en un ensayo multicéntrico, recientemente finalizado, que valoró la TRO en mujeres posmenopáusicas con tratamientos previos por CMM o localmente avanzado con RE+ y HER2.

*Trastuzumab con tamoxifeno.* Se evalúa esta combinación en un ensayo de fase III que incluye a pacientes con enfermedad progresiva en estadio IV, RE- y expresión de HER2/neu. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a recibir trastuzumab solo o asociado con tamoxifeno. Los CPV incluyen la comparación entre las TRO y tiempos hasta la progresión; además de correlacionar las respuestas con la técnica empleada para medir la expresión de HER2/neu (inmunohistoquímica o FISH).

#### **Terapia endocrina combinada con terapia dirigida anti-HER1**

La sobreexpresión de EGFR se observa en alrededor del 50% de los casos de cáncer de mama asociada con un aumento de la proliferación, angiogénesis y menor apoptosis, con pronóstico desfavorable para la paciente. Asimismo, las vías de transducción de señales del EGFR intervienen en la RTE. Entre los inhibidores selectivos de la TK del EGFR, se encuentran el gefitinib y el erlotinib, que actúan por bloqueo del dominio intracelular del receptor por unión competitiva con el sitio del ATP.

*Gefitinib.* El uso de gefitinib, un inhibidor sintético de la TK, se evaluó como agente único en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Los resultados no fueron buenos, dado que las tasas de respuesta clínica fueron bajas (5% a 26%), con lapsos cortos hasta la progresión.

*Gefitinib con anastrozol.* Se evaluaron pacientes posmenopáusicas con tumores con RE+ y EGFR+ tratadas con gefitinib y anastrozol o placebo durante 4 a 6 semanas antes de la cirugía; el CPV fue la inhibición de la proliferación tumoral medida por el índice de proliferación Ki67. La respuesta fue superior con el tratamiento combinado, con una diferencia significativa del 5.6%; se observó por tomografía una reducción del tamaño tumoral, con buena tolerabilidad. Sin embargo, en otro estudio de fase II, la evaluación de esta combinación no mostró beneficios clínicos, pero se confirmaron la eficacia y la tolerabilidad.

La combinación de anastrozol con gefitinib o placebo en neoadyuvancia fue evaluada en un estudio de fase II que incluyó a 206 pacientes posmenopáusicas con RE- y RPg+ o uno de ellos. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a anastrozol y gefitinib por 16 semanas antes de la cirugía, anastrozol y placebo por 2 semanas, reemplazado por gefitinib hasta completar 16

semanas, o anastrozol y placebo por todo el período. Se valoraron los cambios en los marcadores de proliferación, pero la adición de gefitinib no mostró ventajas respecto del anastrozol solo.

Esta combinación en el tratamiento del cáncer de mama avanzado RH+ se evalúa actualmente en los siguientes estudios:

- *Combinación de anastrozol con gefitinib o placebo.* Dos estudios multicéntricos evalúan su uso como primera o segunda línea en CMM o localmente recurrente. Uno de ellos analiza el tiempo hasta la progresión; el CPV del otro trabajo (EORTC) es la supervivencia libre de progresión a un año.

- *Combinación de gefitinib con anastrozol o fulvestrant.* Se efectuará un estudio sobre terapia de primera y segunda línea para comparar la seguridad y la actividad antitumoral y analizar las interacciones de los predictores biológicos de respuesta.

- *Ensayo CTRC.* Se trata de un estudio de fase II sobre 78 pacientes con CMM refractario a las hormonas y RE+ tratadas con la administración oral de una dosis diaria de anastrozol durante 2 semanas y luego con anastrozol y gefitinib por 28 días hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Los CPV son la farmacocinética y la TRO.

*Gefitinib con tamoxifeno.* La asociación de gefitinib con tamoxifeno en dosis de 250 mg y 20 mg diarios, respectivamente, fue comparada con tamoxifeno y placebo en un estudio de fase II que valoró el tiempo hasta la progresión en pacientes con enfermedad metastásica y RE-/RPg+ (o uno de ellos). Las pacientes fueron agrupadas en dos estratos: casos con diagnóstico reciente o que hubieran completado terapia adyuvante con tamoxifeno, al menos 1 año antes de la inclusión; o casos con recurrencias durante o después del tratamiento con IA o con fracaso de la terapia de primera línea con IA. En otro ensayo de fase II, los CPV fueron la farmacocinética y la TBC; mientras que en un estudio sobre neoadyuvancia se valoró la reversión de la resistencia de *novó* al tamoxifeno.

*Gefitinib con fulvestrant.* Actualmente, se reclutan pacientes con CMM para un ensayo clínico de fase II que evaluará la combinación de fulvestrant y gefitinib como tratamiento de primera línea. En este trabajo, además de los criterios clínicos, se analizarán los componentes de la señalización de HER2 y EGFR.

*Erlotinib y terapia endocrina.* El erlotinib es un agente específicamente dirigido contra la TK del EGFR que hasta el momento ha mostrado una baja TBC (< 5%) administrado como agente único en un estudio de fase II. Con el mismo criterio, se evalúa su uso combinado con letrozol en pacientes con CMM y RH+.

### **Terapia endocrina combinada con terapia dirigida anti-HER1/HER2**

Los resultados terapéuticos podrían mejorar por la inhibición de múltiples receptores HER, dado que el efecto se intensifica y amplía al actuar sobre varias vías celulares con acciones redundantes. El lapatinib es una pequeña molécula que inhibe el dominio TK de los HER1 y 2, que ha permitido obtener un 28% de respuestas parciales en pacientes con enfermedad metastásica HER2+ y una tasa de estabilización del 40%. En tumores metastásicos HER2+ refractarios al trastuzumab, la monoterapia con lapatinib produjo respuestas parciales en el 7% de los casos, con una tasa de estabilización del 24%.

Los siguientes estudios en curso analizan la combinación de lapatinib con terapia hormonal:

- *Letrozol con placebo o lapatinib.* Se evalúa en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con RH+. El CPV es el tiempo hasta la progresión.

- *Fulvestrant solo o asociado con lapatinib.* También en este trabajo, el CPV es el tiempo hasta la progresión. Se evalúa la combinación en mujeres con cáncer de mama avanzado y expresión de RE, HER2+ o EGFR+ que hayan presentado progresión con la terapia con IA.

- *Lapatinib y tamoxifeno.* Este ensayo de fase II se encuentra en etapa de reclutamiento para valorar la TRO en pacientes con CMM o localmente avanzado resistente al tamoxifeno.

### **Terapia endocrina combinada con inhibidores de la farnesil transferasa**

La vía de señalización Ras es un componente clave en la transducción de señales, dado que por la activación de los sustratos de la TK –como MAPK o MAPK/EKR quinasa– actúa sobre la proliferación, supervivencia y apoptosis de las células. Las alteraciones de la transducción Ras son frecuentes en el cáncer de mama; la farnesilación mediante la farnesil transferasa constituye el paso limitante, que puede ser inhibido por los agentes tipifarnib y lonafarnib.

El tipifarnib ha sido evaluado en esquemas continuos o intermitentes en pacientes con CMM resistente a las hormonas; la TRO obtenida fue del 10% y 14%, respectivamente, con un 15% y 9% de estabilización de la enfermedad. La asociación con letrozol no mostró beneficios adicionales, pero se efectúan nuevos estudios.

La terapia con tipifarnib y tamoxifeno se evalúa en pacientes con CMM mensurable, con RE- y RPg-, que presentaron recaída con el tratamiento con tamoxifeno. Las participantes recibieron dosis iniciales de 300 mg de tipifarnib 2 veces al día y 20 mg diarios de tamoxifeno. Debido a la aparición de toxicidades de grado 3-4 se redujo la dosis de tipifarnib a 200 mg, con buena tolerabilidad. Los datos preliminares de 19 pacientes indican 1 respuesta completa, 6 estabilizaciones por más de 4 meses y 4 por más de 6 meses. Además, un estudio en curso de fase III analiza la farmacocinética y farmacodinamia de la terapia con tipifarnib más tamoxifeno. Por otra parte, un ensayo que evaluaba la asociación de tipifarnib con fulvestrant fue transitoriamente suspendido.

*Lonafarnib y terapia endocrina.* Actualmente, se reclutan pacientes con CMM y RH+, sin antecedentes de terapia hormonal o quimioterapia para un estudio de fase II que evaluará anastrozol con lonafarnib o placebo, cuyo CPV es la supervivencia libre de progresión.

### **Terapia endocrina combinada con inhibidores de la angiogénesis**

Debido a la gran dependencia tumoral de la vascularización, la angiogénesis es un objetivo posible de las terapias dirigidas. El factor angiogénico más potente y específico es el VEGF, cuya expresión se asocia con mal pronóstico, con ganglios linfáticos positivos o negativos, por lo que se han elaborado numerosas estrategias para inhibir sus vías de señalización. Los avances clínicos en este campo incluyen un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra el VEGF, el bevacizumab, además de pequeñas moléculas inhibidoras de la TK dirigidas a la familia de receptores VEGF, como soferanib, sunitib y vatalanib.

*Bevacizumab y terapia endocrina.* El bevacizumab actúa por bloqueo de la unión del VEGF a sus receptores en las células endoteliales. Su uso como agente único ha sido evaluado en un estudio de fase III en 75 pacientes con CMM refractario. La TRO fue del 9% y la mediana de tiempo hasta la progresión, de 2.4 meses.

*Bevacizumab con letrozol.* En un estudio sobre factibilidad y seguridad en el que se evaluó el uso de bevacizumab con letrozol en pacientes con CMM o localmente avanzado con RH+ y tratamiento previo con IA (86% de los casos), se comprobaron toxicidades de grado 3 y 4, con 3 respuestas parciales en 37 pacientes (8%) y estabilización de la enfermedad por más de 6 meses en 14 casos (38%), con 10 meses de mediana de tiempo hasta la progresión.

*Inhibidores de la TK del VEGF y terapia endocrina.* Dos estudios en curso evalúan inhibidores de la TK del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) combinados con un IA. En uno de ellos, se estudia la combinación de sorafenib con anastrozol para valorar la TBC y establecer las dosis recomendadas; en el otro, la combinación de vatalanib y letrozol.

### **Terapia endocrina combinada con inhibidores de mTOR**

El RE $\alpha$  interactúa con la vía PI3K/Akt, cuyo funcionamiento está excesivamente estimulado en el cáncer de mama. La PI3K forma parte de una familia de quinasa lipídicas que suprimen la apoptosis a través de la fosforilación y activación de Akt, la cual a

su vez ejerce en parte sus efectos por la vía mTOR, que promueve la progresión en el ciclo celular. Actualmente, se trabaja en la elaboración clínica de agentes con acción sobre las funciones de mTOR –como temsirolimus, everolimus y AP23573– que son análogos de la rapamicina.

**Temsirolimus y terapia endocrina.** En 106 pacientes con intenso tratamiento previo, con CMM o localmente avanzado, que recibieron terapia con temsirolimus como agente único en dosis semanales en el marco de un estudio de fase II, se observó actividad antitumoral, con una TRO del 9%. Se incluyeron evaluaciones de eficacia y seguridad sobre dos niveles de dosis (75 mg y 150 mg semanales), con un perfil de seguridad aceptable para la dosis de 75 mg.

En un estudio clínico aleatorizado de fase II, se analizó la combinación de temsirolimus con letrozol en pacientes con CMM o localmente avanzado en esquemas de dosis continuas o intermitentes, o bien con letrozol solo. Las TRO fueron del 45%, 40% y 33%, respectivamente, con medianas de supervivencia libre de progresión de 11.6, 13.2 y 11.5 meses.

**Everolimus y terapia endocrina.** Están en curso estudios de fase I y II en los que se evalúa el everolimus como agente antineoplásico, solo o asociado con letrozol, en este caso como tratamiento prequirúrgico en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama primario. Por otra parte, un ensayo de fase III analiza esta misma combinación como tratamiento de primera línea en cáncer de mama avanzado.

#### Terapia endocrina combinada con otros inhibidores de la TK

Los carcinomas de mama invasivos expresan el receptor  $\alpha$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR [*platelet-derived growth factor receptor*]), que se asocia con la agresividad biológica tumoral. El imatinib es un inhibidor de la TK del PDGFR, c-kit y de la quinasa abl, pero hasta el momento su uso como agente único no ha mostrado beneficios clínicos. La combinación de imatinib con letrozol se evalúa actualmente en 45 casos de CMM con RH+, PDGFR o CD117; el CPV es la tasa de respuesta clínica tumoral.

#### Terapia endocrina combinada con inhibidores de la COX

Es probable que la COX-2 participe en la patogénesis del cáncer de mama, por lo que se investiga el uso combinado de IA e inhibidores de la COX-2, tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia, después de haberse comprobado en modelos experimentales un probable efecto sinérgico entre exemestano y celecoxib (un agente antiinflamatorio no esteroide).

#### Terapia endocrina y celecoxib

El celecoxib es un inhibidor altamente selectivo de la COX-2 indicado para el tratamiento de afecciones inflamatorias traumatólogicas y reumáticas que también ha sido evaluado en la reducción de la incidencia de pólipos de colon y recto en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. El uso combinado de este fármaco con exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado y RH+ se analizó en un estudio de factibilidad de fase II en el cual se valoró el porcentaje de pacientes que presentaron progresión de la enfermedad o discontinuaron la terapia a los 6 meses. Transcurrido ese lapso, el 60% de los casos continuaba en terapia y sin progresión, con una TBC del 70%.

En otros dos estudios aleatorizados y controlados con placebo, se evaluó esta combinación en mujeres posmenopáusicas con CMM avanzado; los resultados señalaron una tendencia favorable a la terapia combinada, que no afectó la tolerabilidad. Por otra parte, en el estudio de fase III GINECO, se informaron TRO del 35% en pacientes sin tratamiento previo con un IA que recibieron exemestano más celecoxib y del 20% con exemestano y placebo, sin diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión. Aunque en el subgrupo que presentó progresión con tamoxifeno se observó una diferencia significativa a favor de exemestano y celecoxib (8.4 versus 4.7 meses;  $p = 0.019$ ), el estudio se suspendió ante la aparición de toxicidad cardiovascular con celecoxib en otros ensayos.

La eficacia de esta combinación en neoadyuvancia se evaluó en el ensayo CAAN (*Celecoxib Anti-Aromatase Neoadjuvance*) en

pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles, las cuales fueron aleatoriamente asignadas a recibir celecoxib y exemestano, exemestano solo, o letrozol. Los resultados preliminares muestran buena tolerabilidad y respuestas clínicas en todos los grupos.

Varios estudios en curso analizan la combinación de terapia endocrina y celecoxib en adyuvancia, neoadyuvancia o prevención del cáncer de mama:

- **Estudio Z01031 del American College of Surgeons Oncology Group.** En este ensayo se evalúa el uso en neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+. El CPV son las tasas de respuesta clínica.

- **Adyuvancia con exemestano o anastrozol solos durante 5 años, con el agregado de celecoxib o placebo por otros 3 años.** Se planea en este estudio de fase III incluir a 6 830 casos de cáncer de mama con RH+.

- **NCIC CTG MAP.3.** En este estudio aleatorizado y controlado con placebo sobre prevención del cáncer de mama, se evalúa el uso de exemestano solo o asociado con celecoxib en 5 100 mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado.

Por otra parte, en el transcurso de un ensayo sobre poliposis adenomatosa del colon, se presentaron eventos adversos cardiovasculares asociados con el uso de inhibidores de la COX-2. Esto condujo a la suspensión de otros estudios con celecoxib y a la revisión de los que estaban en curso o que habían finalizado.

#### Conclusiones y perspectivas

Entre los mecanismos de resistencia endocrina del cáncer de mama, se ha propuesto la existencia de vías aberrantes de señalización del crecimiento, para las cuales se elaboraron agentes ITS específicamente dirigidos. Numerosos ensayos en curso investigan la utilización de ITS combinados con diferentes terapias endocrinas, dado que esta estrategia permitiría retrasar la aparición de resistencia o superarla, con niveles adecuados de toxicidad. Los ITS son bien tolerados y activos por vía oral, por lo que es posible su rápida integración a las terapias convencionales.

No obstante, los informes preliminares no refirieron que hubiera beneficios claros con el agregado de ITS a la terapia endocrina. Por otra parte, la combinación de exemestano con celecoxib mostró resultados promisorios, pero aún se necesitan estudios con un adecuado monitoreo cardiológico. Asimismo, deben confirmarse los datos sobre trastuzumab con letrozol con nuevos estudios; aunque el uso de esta combinación mejoró la TRO y la supervivencia libre de progresión, no se observó impacto sobre la supervivencia, por lo que se deben aguardar los resultados de los ensayos en curso, muchos de ellos en sus primeras etapas.

Los ITS de la nueva clase actúan como moduladores citotóxicos, diferentes de la quimioterapia convencional, con modificaciones favorables en la TBC como criterio de valoración en los estudios clínicos. Los ITS promueven el ingreso en fases G0-G1 del ciclo celular, o bien aumentan la apoptosis, con lo que se logran estabilizaciones  $\geq 6$  meses y se prolonga el tiempo hasta la progresión.

Los moduladores de la RTE incluyen una variedad de agentes, dirigidos a algún componente de la compleja red de proteínas de transducción de señales del RE, involucradas en esta resistencia. La clave de la aplicación adecuada reside en la capacidad para identificar los subtipos de cáncer de mama con RE +, lo que constituye uno de los principales desafíos para el futuro.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/94671](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/94671)



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