

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Tratamiento para el Osteosarcoma

## Mifamurtida

### **Beneficios de la Mifamurtida en Pacientes con Osteosarcoma**

*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,  
Nueva York, EE.UU.*

**Expert Review of Anticancer Therapy**  
9(8):1035-1049, Ago 2009

### **La Mifamurtida Mejora la Supervivencia de los Pacientes con Osteosarcoma**

*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,  
Nueva York, EE.UU.*

**Advances in Experimental Medicine and Biology**  
(804):307-321, 2014



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Beneficios de la Mifamurtida en Pacientes con Osteosarcoma

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Muramyl Tripeptide (Mifamurtide) for the Treatment of Osteosarcoma**

de  
**Meyers P**

integrante de  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por  
**Expert Review of Anticancer Therapy**  
9(8):1035-1049, Ago 2009

**La mifamurtida se encuentra aprobada para su combinación con los quimioterápicos en pacientes con osteosarcoma no metastásico de inicio reciente. Esta droga brindaría beneficios en términos de supervivencia.**

## Introducción y objetivos

El osteosarcoma es el tumor primario de origen óseo más frecuente, aunque su incidencia es de 4.8 casos cada un millón de pacientes menores de 20 años. En dicho grupo etario se registran unos 400 casos nuevos por año en Estados Unidos. El tratamiento de los pacientes que sufren esta enfermedad consiste en la resección quirúrgica de las lesiones y la terapia sistémica, con el fin de controlar las metástasis microscópicas. Hasta el momento, existe consenso sobre la utilidad del cisplatino, la doxorubicina, el metotrexato en dosis altas con rescate de leucovorina (HDMTX) y la ifosfamida. No obstante, la doxorubicina, la ifosfamida y el cisplatino no se encuentra aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma, a diferencia del HDMTX.

En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma incluye la combinación de drogas con actividad contra la enfermedad. Este tipo de esquema se asoció con una supervivencia libre de eventos de hasta el 70% luego de 3 a 5 años de seguimiento, en pacientes sin enfermedad metastásica. Por el contrario, los sujetos con cuadros metastásicos presentan una supervivencia de hasta el 30%. No se cuenta con fármacos nuevos para el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma desde hace 20 años, en tanto que las investigaciones efectuadas al respecto no aportaron resultados prometedores. Los resultados obtenidos en estudios realizados en perros suscitaban el interés acerca del uso de mifamurtida en pacientes con osteosarcoma.

El osteosarcoma es considerado una enfermedad ultrahuérfana. En la actualidad, la mifamurtida se encuentra aprobada para su combinación con los quimioterápicos en pacientes con osteosarcoma no metastásico de inicio reciente, aunque dicha aprobación sólo tuvo lugar en Europa. El uso de mifamurtida en pacientes con osteosarcoma metastásico se encuentra hasta el momento en un período de investigación.

En el presente estudio se evaluó el uso de mifamurtida en pacientes con osteosarcoma.

## Características de la mifamurtida

La mifamurtida, o muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (MTP-PE), es un derivado sintético lipófilo del muramil dipéptido (MDP), un componente natural de la pared bacteriana con actividad inmunoestimulante. La mifamurtida conserva la misma actividad inmunoestimulante que el MDP, pero tiene una vida media más prolongada y un nivel menor de toxicidad. La formulación de MTP-PE con encapsulamiento liposómico (L-MTP-PE) tiene una actividad aún mayor y una toxicidad al menos 10 veces menor, en comparación con la droga libre.

Según los resultados de diversas investigaciones, las respuestas inflamatorias asociadas con las infecciones pueden tener un efecto terapéutico en pacientes con osteosarcoma. La mifamurtida fue diseñada con el fin de simular una respuesta inflamatoria mediante la activación de los macrófagos, la inducción de los monocitos con acción contra los tumores y el aumento del nivel de citoquinas y moléculas inflamatorias. Como consecuencia, se observa una reacción generalizada y similar a la registrada en presencia de infecciones, acompañada por fiebre, cefaleas, náuseas, mialgias y escalofríos.

Luego de la administración intravenosa de mifamurtida, los liposomas son captados y degradados por los macrófagos activados por la droga. La vía implicada en dicho mecanismo es la Nf-KB, activada por los receptores intracelulares NOD2, y genera la liberación de moléculas inflamatorias y citoquinas. Luego de unas horas de administrada la mifamurtida, puede observarse un aumento de los niveles de citoquinas y otros indicadores de activación inmunológica, como la proteína C-reactiva (PCR). Esto refleja el efecto inmunomodulador de la mifamurtida y coincide con la activación de los macrófagos. El mecanismo de acción mencionado difiere frente al relacionado con el empleo de quimioterápicos, lo cual disminuye el riesgo de toxicidad ante la combinación de mifamurtida con dichas drogas.

## Eficacia clínica

De acuerdo con los resultados obtenidos en un estudio clínico, la administración de mifamurtida se asocia con una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia

general de los pacientes con osteosarcoma que reciben un esquema quimioterápico combinado, en comparación con lo observado en ausencia de administración del fármaco. Al evaluar la supervivencia libre de eventos relacionados con la enfermedad, la superioridad del agregado de mifamurtida no fue significativa, aunque pudo apreciarse. De todos modos, existen cuestiones metodológicas que podrían haber influenciado sobre dichos resultados. La droga resultó segura y bien tolerada. Los efectos adversos observados al inicio del tratamiento incluyeron fiebre y escalofríos y, en general, desaparecieron con la continuidad del tratamiento. Los cuadros de toxicidad fueron muy escasos.

### Conclusión

El osteosarcoma es una enfermedad ultrahúrfana cuyo tratamiento requiere la combinación de la terapia sistémica con la resección quirúrgica de todos los tumores visibles. El agregado

de mifamurtida a la quimioterapia sistémica mejora la supervivencia libre de eventos y disminuye el riesgo de muerte.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/154434](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/154434)

## La Mifamurtida Mejora la Supervivencia de los Pacientes con Osteosarcoma

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo*

**Muramyl Tripeptide-Phosphatidyl Ethanolamine Encapsulated in Liposomes (L-MTP-PE)  
in the Treatment of Osteosarcoma**

*de*

**Meyers P, Chou A**

*integrantes de*

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

*El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por*

**Advances in Experimental Medicine and Biology**

(804):307-321, 2014

***El uso del muramil tripéptido fosfatidiletanolamina encapsulado en liposomas para el tratamiento de los pacientes con cáncer fue evaluado en diferentes estudios. Esta droga es un activador de los macrófagos que puede emplearse en combinación con la quimioterapia en sujetos con osteosarcoma.***

### Introducción y objetivos

El uso del muramil tripéptido fosfatidiletanolamina encapsulado en liposomas (L-MTP-PE) para el tratamiento de los pacientes con cáncer fue evaluado en diferentes estudios. Esta droga es un activador de los macrófagos que puede emplearse en combinación con la quimioterapia en pacientes con osteosarcoma. Como resultado, se observa una mejoría de la supervivencia. En el presente estudio se evaluó el uso de L-MTP-PE en pacientes con osteosarcoma.

### Estudios sobre el uso de L-MTP-PE en presencia de osteosarcoma

El L-MTP-PE tiene un nivel moderado de toxicidad y sus efectos adversos más frecuentes incluyen la fiebre y los es-

calofríos. Su administración aumenta la actividad tumoricida de los monocitos periféricos y de los macrófagos tisulares. La droga sería especialmente beneficiosa para disminuir las metástasis pulmonares. Si bien en un principio la mayoría de los pacientes con osteosarcoma no presentan metástasis clínicamente detectables, la ausencia de tratamiento sistémico generalmente se asocia con la aparición de metástasis. Debido a que las primeras metástasis del osteosarcoma se ubican en el pulmón, la administración de L-MTP-PE resulta potencialmente beneficiosa. Según los resultados de un estudio efectuado en perros, el uso de L-MTP-PE mejora significativamente la supervivencia media en presencia de osteosarcoma.

En un estudio clínico de fase II se informaron beneficios ante el tratamiento a largo plazo con L-MTP-PE en pacientes

con osteosarcoma metastásico en términos de progresión libre de enfermedad. Además, se observaron ventajas ante la administración de la droga a largo plazo. En otro estudio de fase II se evaluó la administración de ifosfamida y L-MTP-PE en pacientes con osteosarcoma pulmonar metastásico que habían presentado recurrencias luego del tratamiento inicial quirúrgico y quimioterápico. El tratamiento combinado se asoció con un aumento del nivel de citoquinas similar frente al observado al administrar L-MTP-PE sin ifosfamida. No obstante, los tumores pulmonares resecaos presentaron tanto necrosis vinculada con la quimioterapia, como fibrosis e inflamación asociadas con el uso de L-MTP-PE.

### Estudio prospectivo de fase III

Los datos obtenidos en estudios de fase I y II fundamentaron el diseño de un estudio aleatorizado de fase III en pacientes con osteosarcoma. En el momento del diseño de dicho estudio, los investigadores se propusieron evaluar si el agregado de ifosfamida al tratamiento con cisplatino, doxorubicina y metotrexato en dosis elevadas mejoraría la evolución de los pacientes con osteosarcoma. En segundo lugar, evaluaron si el agregado de L-MTP-PE al esquema de quimioterapia mejoraría los resultados.

Debido a que el osteosarcoma es una enfermedad infrecuente, fue necesario utilizar un diseño factorial. En una primera instancia, todos los pacientes tratados con ifosfamida, cisplatino, doxorubicina y metotrexato (esquema B) fueron comparados con aquellos tratados con cisplatino, doxorubicina y metotrexato (esquema A), sin importar la asignación al tratamiento con L-MTP-PE. Luego, se compararon los pacientes asignados al tratamiento con L-MTP-PE frente a aquellos no asignados a dicho tratamiento, sin tener en cuenta el esquema de quimioterapia asignado. En dicho análisis se asumió la ausencia de interacciones entre ambas intervenciones, lo cual pudo corroborarse al finalizar el estudio.

Los pacientes recibieron los esquemas A o B de quimioterapia inicial, seguida por la resección quirúrgica definitiva del tumor primario y, a continuación, por quimioterapia adyuvante. Debido a que el efecto máximo del L-MTP-PE tiene lugar contra la enfermedad residual mínima, el tratamiento con L-MTP-PE fue iniciado luego de la resección del tumor primario. Los grupos que no recibieron L-MTP-PE se denominaron, de acuerdo con el esquema de quimioterapia administrado, A y B. Asimismo, los grupos que recibieron L-MTP-PE fueron denominados A+ y B+. El total de participantes fue 677. Los grupos A y B no difirieron en cuanto a la frecuencia de necrosis luego de la quimioterapia inicial. Tampoco se observaron diferencias en términos de toxicidad, aun al agregar L-MTP-PE.

Luego de 9 años de estudio, los autores concluyeron que la probabilidad de supervivencia general o libre de eventos no difirió entre los grupos A y B. En segundo lugar, los pacientes tratados con L-MTP-PE presentaron una mejoría de la supervivencia libre de eventos en comparación con los pacientes que no recibieron la dro-

ga. Asimismo, se observó una mejoría significativa de la supervivencia general de los pacientes que recibieron L-MTP-PE.

Según los datos disponibles, el nivel elevado de necrosis tumoral se asocia con un pronóstico más favorable en términos de probabilidad de recurrencias. Los resultados del estudio indicaron que el nivel de necrosis fue más bajo en el grupo A+. Esto explicaría la ausencia aparente de mejoría en términos de supervivencia libre de eventos entre los pacientes del grupo A+. La realización de un análisis adicional en el grupo de pacientes menores de 16 años permitió apreciar la mejoría de la supervivencia libre de eventos ante el agregado de L-MTP-PE al esquema de quimioterapia A o B. Es decir, en pacientes jóvenes con osteosarcoma, el agregado de L-MTP-PE al esquema de quimioterapia con 3 o 4 drogas resulta en una mejoría similar de la supervivencia general y libre de eventos.

En cuanto a los resultados del estudio de fase III en pacientes con osteosarcoma metastásico, no se observaron diferencias ante la administración de un esquema de quimioterapia con 3 o 4 fármacos, en términos de supervivencia general o libre de eventos. Dicha supervivencia fue superior entre los pacientes que recibieron L-MTP-PE en comparación con aquellos que no recibieron la droga.

### Autorización del uso de L-MTP-PE

El L-MTP-PE se comercializa como MEPACT o mifamurtida. Fue aprobado por la *European Medicines Agency* para el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma no metastásico de inicio reciente.

En la actualidad se utiliza en individuos con osteosarcoma, residentes en diferentes países, aunque en Estados Unidos continua en etapa de investigación. Hasta el momento, el L-MTP-PE es la única droga con acción sobre el sistema inmunitario que cuenta con aprobación para su uso en combinación con la quimioterapia en pacientes con sarcoma. Su empleo afectó significativamente la supervivencia a largo plazo de numerosos niños con osteosarcoma y se asoció con un perfil aceptable de toxicidad; no obstante, es necesario contar con más estudios sobre el uso de este fármaco.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154612](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154612)

