

## Artículos de Interés

### Administración intravenosa de Calcio y Magnesio para la neurotoxicidad sensorial inducida por oxaliplatino en cáncer de colon adyuvante

Extraído de Axel Grothey, Daniel A. Nikcevich, Jeff A. Sloan. JCO 2011;29:421-427.

La neurotoxicidad sensorial (SNT) acumulativa es la toxicidad dosis limitante del oxaliplatino, lo que frecuentemente lleva a la interrupción temprana de la terapia basada en oxaliplatino en el tratamiento adyuvante y paliativo.

En un estudio no aleatorizado, retrospectivo, la administración por vía intravenosa (IV) de calcio y magnesio (Ca / Mg) se asoció a una reducción de SNT inducida por oxaliplatino.

En un estudio doble ciego los pacientes con cáncer de colon en tratamiento adyuvante con fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino (FOLFOX) fueron asignados aleatoriamente a Ca / Mg (1 g de gluconato de calcio más 1 g de sulfato magnesio pre- y post-oxaliplatino) o placebo.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes con SNT grado 2 o superior en cualquier momento, durante o después de la terapia basada en oxaliplatino a criterio del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE; versión 3). También se utilizó una escala y se entregaron

cuestionarios a los pacientes para evaluar la SNT específica de oxaliplatino.

Después de incluir a 104 de los 300 pacientes previstos, el estudio fue cerrado.

En total, 102 pacientes cumplieron los criterios para el análisis. El Ca / Mg redujo la incidencia de SNT crónico, acumulativo, grado 2 o superior, medida por el NCI CTCAE (P = 0,038) y también por la escala de SNT específica de oxaliplatino (P = 0,018). Además, los espasmos musculares agudos asociados con oxaliplatino se redujeron significativamente (P = 0,01).

No se encontró ningún efecto sobre la SNT aguda, inducida por el frío, ni hubo diferencias sustanciales en cuanto a los efectos adversos observados entre Ca / Mg y el placebo.

A pesar de la terminación anticipada y la consiguiente disminución de la potencia estadística, este estudio apoya la administración IV de Ca / Mg como un neuroprotector eficaz contra la SNT acumulativa inducida por oxaliplatino en el cáncer de colon adyuvante.

### Topotecan semanal versus topotecan convencional de 5 días en pacientes con cancer de ovario platino resistente

Extraído de Jalid Sehouli, JCO January 10, 2011 vol. 29

La administración semanal de topotecan (Tw) es menos tóxica y ampliamente considerada como una opción de tratamiento mejor que la terapia convencional de 5 días (Tc) en mujeres con cáncer de ovario recurrente platino-resistente.

Se realizó un ensayo aleatorizado fase II (TOWER : topotecan semanal versus topotecan convencional de 5 días en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino, para definir mejor la relación entre beneficios y riesgos, en cada uno de los tratamientos.) Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a dos protocolos independientes de dos etapas de Tw (4 mg/m<sup>2</sup>/sem. administrados los días 1, 8 y 15) y Tc (1,25 mg/m<sup>2</sup>/d los días 1 a 5) Se evaluaron los cocientes de riesgo (RR) para el criterio de valoración primario de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), la duración de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), asociado a cocientes de riesgo (CR), y RR de toxicidad con IC del 95%.

En cuanto a la eficacia en términos de respuesta y la SLP, Tc sigue siendo el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino-resistentes. Sin embargo, comparando las tasas de SG y un perfil de toxicidad favorable hace que Tw sea otra opción de tratamiento viable.

El topotecan semanal es activo en cáncer de ovario recurrente, resistente al platino y se asocia con un riesgo significativamente menor de efectos adversos hematológicos que requieran atención de apoyo. El horario semanal también puede ser más cómodo para los pacientes y médicos.

Estos hallazgos permiten orientar el tratamiento basado en la evidencia, según las condiciones individuales de cada mujer y puede ayudar a ampliar las opciones de tratamiento disponibles en este contexto clínico difícil.

Las pacientes pueden ser informadas con fiabilidad de que ambas modalidades están asociadas a una probabilidad comparable en cuanto a supervivencia.

Si el principal objetivo es el control del tumor, se puede seleccionar la administración convencional de 5 días de topotecan. Si el objetivo es conseguir un perfil de toxicidad favorable en combinación con una manera más cómoda de aplicación con menos visitas al hospital, la terapia semanal puede ser la opción terapéutica de elección.

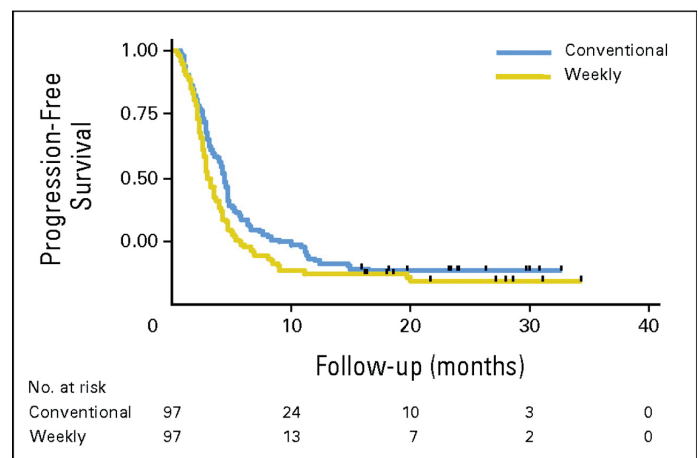


Fig.1. Gráfica de la supervivencia libre de progresión en ambos tratamientos

## Primer estudio prospectivo randomizado que demuestra el beneficio del uso habitual de cremas con filtro solar en la reducción del riesgo de melanoma invasivo

Extraído de *Nacional Cancer Institute* 25 Enero 2011; Volumen 3: Edición 2.

El uso habitual de cremas con filtro solar puede reducir el riesgo de padecer melanoma, de acuerdo con los resultados de un estudio clínico aleatorio controlado publicados el 6 de diciembre pasado en la revista *Journal of Clinical Oncology*. Se trata del primer estudio clínico prospectivo con distribución al azar que investiga la asociación entre filtros solares y melanoma, el cáncer de piel más mortífero. Los investigadores, encabezados por la doctora Adèle Green, del Instituto de Investigación Médica Queensland, examinaron la incidencia de melanoma en 1.621 adultos de raza blanca en una ciudad de Queensland, Australia. Los participantes del estudio, de 20 a 69 años de edad, fueron distribuidos en dos grupos. Entre 1992 y 1996, los participantes de uno de los grupos recibieron suministros ilimitados de filtro solar de amplio espectro con factor de protección solar (FPS) de 16 y se les pidió que lo aplicaran todas las mañanas en la cabeza, el cuello, los brazos y las manos y que se lo volvieran a poner después de sudar mucho, de bañarse o de una larga exposición al sol. Las personas del grupo de control continuaron utilizando filtros solares de todo tipo de FPS a su propia discreción e incluso algunas ni siquiera los utilizaron.

La doctora Green y sus colegas les hicieron seguimiento a los participantes del estudio durante 10 años más y rastrearon todos los casos de melanoma primario de diagnóstico reciente entre 1993 y el 2006. Encontraron 11 nuevos casos de melanoma en el grupo que usó filtro solar todos los días frente a 22 casos en el grupo que lo usó a su libre albedrío, lo que representa una reducción del 50 por ciento. El melanoma invasivo se redujo en 73 por ciento en el grupo que usó filtro solar a diario en comparación con el grupo de control (3 casos frente a 11).

Los autores del estudio apuntaron que sus resultados se sitúan en el límite de la significancia estadística y sugirieron que, en particular, los resultados sobre el melanoma invasivo "se deben interpretar con cautela". No obstante, concluyeron que "en los adultos de 25 a 75 años de edad, la aplicación habitual de filtro solar con FPS 15+ en un periodo de 5 años al parecer redujo la incidencia de nuevos melanomas primarios en hasta 10 años".

En un editorial adjunto, los doctores Phyllis Gimotty y Karen Glanz, del Centro de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania apuntaron: "Hasta donde sabemos, los hallazgos del estudio clínico son los primeros en ofrecer evidencias sólidas sobre la reducción en la incidencia de melanoma invasivo a raíz de la aplicación habitual de filtros solares de amplio espectro en adultos.... Es poco probable que en un futuro inmediato se realicen otros estudios del mismo alcance y rigor". Añadieron también que "si bien el cuestionamiento de la eficacia de los filtros solares para la prevención del melanoma ya no debe ser un impedimento para que los científicos y los médicos los recomienden", la prevención eficaz del cáncer de piel debe incluir asimismo conductas como evitar la exposición a los rayos ultravioletas, usar prendas de vestir para protegerse del sol y someterse a exámenes regulares de la piel.

"Este estudio ofrece evidencias importantes sobre la función de los filtros solares como parte de una amplia variedad de conductas para protegerse del sol que reduzcan eficazmente el riesgo de melanoma", comentó la doctora Margaret Tucker, de la División de Epidemiología y Genética del Cáncer del NCI.

## Tratamiento con trabectedina: ¿debería estar indicado en todos los histotipos de sarcoma de partes blandas?

Extraído de *Grivas A, Trafalis DT, Thanopoulou E, Ziras NG, Athanasiou AE. J BUON. 2010 Oct-Dec;15(4):791-3.*

Trabectedina es un nuevo agente antineoplásico aprobado como monoterapia en pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STB) después del fracaso de la terapia estándar con antraciclinas o ifosfamida, o en pacientes que no sean candidatos a recibir dichos productos. Algunos histotipos de STB parecen ser particularmente sensibles a la trabectedina, pero la sensibilidad al fármaco de algunos subtipos histológicos de STB raros es más bien desconocido. Este artículo presenta dos pacientes que sufren de subtipos infrecuentes de STB, fibrosarcoma y sarcoma epiteloide, que fueron tratados con trabectedina. En estos casos el tratamiento fracasó completamente,

y justo después del primer ciclo de la administración de trabectedina se documentó un crecimiento excepcionalmente rápido y diseminación del tumor. Es de destacar que uno de los pacientes mostraron una respuesta objetiva a la quimioterapia MVIP (metotrexato, etopósido, ifosfamida y cisplatino), tras el fracaso con trabectedina. La actividad de trabectedina contra varios subtipos no se ha estudiado o no está bien documentada debido a la rareza y a los numerosos histotipos de STB. Los estudios de casos con miras a la individualización de las opciones de tratamiento contra subtipos específicos de STB puede justificar el uso de este agente en la práctica clínica.

## Alteración del gen de la Topoisomerasa II-Alfa en el cáncer de mama: Asociación con la respuesta a quimioterapia basada en antraciclinas

Extraído de *Michael F. Press, Guido Sauter, Marc Buyse, et al. JCO March 1, 2011 vol. 29 no. 7 859-867*

Aproximadamente el 35% de los cánceres de mama con HER2 amplificado tienen una coamplificación del gen de la topoisomerasa II-alfa (TOP2A), enzima que resulta ser la diana molecular para las antraciclinas.

Este estudio fue diseñado para evaluar si las alteraciones del gen TOP2A pueden predecir mejores respuestas a las antraciclinas, en algunos tipos de cáncer de mama.

Se analizaron un total de 4.943 cánceres de mama para detectar alteraciones en TOP2A y HER2. Se determinaron en tejidos del tumor primario la amplificación / supresión de TOP2A y HER2 con una serie de pruebas específicas, apreciándose cambios en estos mismos genes.

Se valoró la asociación entre estas alteraciones y los resultados clínicos.

Los casos que tenían la amplificación de HER2 tratados con doxorubicina y ciclofosfamida (AC) más trastuzumab, demostraron una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos tratados con AC solamente (P = 0,0002). Sin embargo, los pacientes tratados solo con el AC cuyos tumores contenían coamplificación HER2/TOP2A experimentaron una mejora similar en la supervivencia (p = 0,004). Por el contrario, los pacientes tratados con paclitaxel, en tumores que tienen coamplificación HER2/TOP2A, no obtuvieron mejores resultados.

En este estudio con cerca de 5.000 tumores malignos de mama, se demostró que la coamplificación TOP2A, no la amplificación de HER2, es el marcador predictivo de utilidad clínica de una respuesta gradual a la quimioterapia basada en antraciclina

La ausencia de coamplificación HER2/TOP2A puede indicar una eficacia más limitada en los cánceres de mama de lo que anteriormente se pensaba.

Estas observaciones fueron confirmadas en un conjunto más amplio de validación, donde se asoció de nuevo la coamplificación HER2/TOP2A a una mayor supervivencia cuando sólo se utilizó antraciclina como quimioterapia, en comparación con el resultado en cánceres HER2-positivo que carecen de coamplificación TOP2A.



Figura 2. Topoisomerasa II. Extraído de JANO.es. Septiembre 2009

## Bevacizumab incrementa el riesgo de proteinuria severa

Extraído de Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. J. Am Soc Nephrol. 2010 Aug;21(8):1381-9.

El tratamiento con el agente quimioterapéutico bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza el factor de crecimiento vascular endotelial, puede producir daño renal y proteinuria. Los factores de riesgo y los resultados clínicos de los eventos adversos renales no se conocen bien. Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios publicados y controlados para evaluar el riesgo global de la proteinuria severa con bevacizumab. Se analizaron datos de 16 estudios con 12.268 pacientes con varios tumores. La incidencia de proteinuria de alto grado (grado 3 o 4) con bevacizumab fue de 2,2%. En comparación con la quimioterapia sola, el bevacizumab en combinación con la quimioterapia aumentó

significativamente el riesgo de proteinuria de grado alto (riesgo relativo 4,79) y síndrome nefrótico (riesgo relativo 7,78); las dosis más altas de bevacizumab se asociaron con un mayor riesgo de proteinuria. En cuanto a tipo de tumor, el carcinoma de células renales se asoció con mayor riesgo (incidencia acumulada de 10,2%). No se detectó una diferencia significativa entre la quimioterapia concurrente de platino y no basada en platino con respecto al riesgo de proteinuria de grado alto ( $p = 0,39$ ). En conclusión, la adición de bevacizumab a la quimioterapia aumenta significativamente el riesgo de proteinuria de alto grado y síndrome nefrótico.

## Ensayo aleatorizado de carboplatino versus radioterapia para el seminoma en estadio I: Resultados de la recaída del cáncer de testículo contralateral

Extraído de R. Timothy D. Oliver, Graham M. Mead, Gordon J.S. Rustin et al. JCO March 10, 2011 vol. 29 no. 8 957-962.

Los resultados iniciales de un ensayo randomizado comparando carboplatino con radioterapia (RT) como tratamiento adyuvante para el seminoma en estadio I, demuestran que el carboplatino tuvo una tasa libre de recaída (RFR) no inferior y redujo tumores de células germinales contralaterales (TCG) en este corto plazo. Se han reportado datos de los resultados actualizados, con una mediana de seguimiento de 6,5 años.

La randomización fue entre RT y una perfusión de carboplatino a dosis de 7 x (tasa de filtración glomerular + 25) sobre la base de EDTA ( $n = 357$ ) y el 90% de esta dosis si se determina en base al aclaramiento de creatinina ( $n = 202$ ). El ensayo fue diseñado para excluir una duplicidad en RFRs suponiendo un 96-97% dos años después de la radioterapia (hazard ratio [HR], aproximadamente 2,0).

En total, 1.447 pacientes fueron asignados aleatoriamente en un ratio 3 a 5 (carboplatino,  $n = 573$ ; RT,  $n = 904$ ). Las RFRs a los 5 años fueron del 94,7% para carboplatino y 96,0% para RT. Se produjo una muerte debida al seminoma (en el brazo de RT).

Los pacientes que recibieron al menos el 99% de la dosis de AUC 7 tuvieron una RFR del 96,1% a los 5 años, comparado con 92,6% en aquellos que recibieron dosis menores. Hubo una clara reducción en la tasa de TCG contralaterales y fue un buen predictor, la elevación en los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH) debido al pretratamiento ( $> 12$  UI/L).

Estos resultados actualizados confirman la no inferioridad de carboplatino en una sola dosis (AUC 7) frente a RT en términos de la RFR y establecen una reducción estadísticamente significativa a medio plazo del riesgo de los TCG secundarios producidos por este tratamiento.

En conclusión, los datos obtenidos de forma prospectiva en cohorte de pacientes tratados, confirman que el carboplatino puede considerarse como una opción de tratamiento estándar para el seminoma en fase I junto con RT y vigilancia, ofreciendo una alternativa menos tóxica y por tanto con menos retrasos y que puede reducir sustancialmente la incidencia de TCG contralaterales.

## Neutropenia de inicio tardío después del tratamiento con rituximab: series de casos y revisión exhaustiva de la literatura

Extraído de Wolach O, Bairey O, Lahav M. Medicine (Baltimore) 2010;89(5):308-318.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20 que se utiliza principalmente para el tratamiento de los linfomas CD20-positivo. Recientemente, su uso se ha ampliado para incluir el tratamiento de otras enfermedades no malignas como las enfermedades reumatológicas y citopenia autoinmune. Correlacionado con el aumento del uso de rituximab ha habido un incremento del número de informes de sus efectos adversos tardíos. Una de ellas es la neutropenia de inicio tardío (LON).

La mayoría de los investigadores definen LON como la neutropenia de grado III-IV que ocurre 3-4 semanas después del último tratamiento con rituximab, en ausencia de una explicación alternativa para la neutropenia.

Presentamos seis casos de LON identificados en nuestra institución. Cuatro pacientes recibieron tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes, y 2 para linfoma folicular. La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años (rango, 33-83 años); LON apareció

después de un intervalo medio de 77 días (rango, 42–153 d) y se prolongó durante una media de 5 días (rango, 1–45 d). Cinco de los seis pacientes presentaron complicaciones infecciosas, y 4 experimentaron episodios recurrentes de neutropenia. Un paciente presentó LON y una enfermedad subaguda pulmonar concomitante que se atribuyó a la terapia con rituximab. Además de nuestras propias series de casos se presenta una revisión sistemática de la literatura, que se realizó para recopilar datos para describir mejor el síndrome de LON. Se extrajeron estudios sistemáticos, series de casos e informes de casos.

La mayoría de estudios sobre LON son retrospectivos por diseño y se ven limitados por las poblaciones heterogéneas incluidas en el análisis. La incidencia de LON está resultando ser del orden de 3% a 27%. Los datos relativos a las poblaciones en riesgo no son consistentes, y en algunos casos son contradictorios. Los pacientes considerados de mayor riesgo de LON incluyen a pacientes después de trasplante autólogo de células madre, pacientes tratados para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) relacionado con linfoma y los pacientes tratados con análogos de purina.

Los pacientes que recibieron tratamiento previo con citotóxicos, así como los tratados con quimioterapia intensiva o con quimioterapia en combinación con radioterapia, también se consideran en riesgo de LON. Además, los estadios avanzados de la enfermedad y el haber recibido varias dosis de rituximab son factores de riesgo para LON. El mecanismo de LON es poco conocido y la toxicidad directa es muy poco probable. Algunos especulan que puede haber una etiología

infecciosa que participe, así como un proceso mediado por anticuerpos, pero estas ideas no han sido fundamentadas.

El concepto de un desequilibrio en la subpoblación de linfocitos que conduce a LON se ha presentado sobre la base de la demostración de la T-LGL en sangre periférica y médula ósea de pacientes con LON.

Las perturbaciones en el factor 1 derivado del estroma y en la citoquina BAFF también se han discutido como factores potenciales en la patogénesis de LON.

Un estudio reciente correlaciona un polimorfismo específico en el receptor Fc de inmunoglobulina G con mayores tasas de LON. La importancia clínica de LON es importante porque puede afectar a las estrategias de tratamiento. Es de destacar que las complicaciones infecciosas no son ni muy frecuentes ni muy graves. La puesta en común de datos de grandes estudios retrospectivos revela una tasa de infección del 16,9%.

La mayoría de las infecciones fueron leves y se resolvieron rápidamente. Se produjo un fallecimiento de un paciente con infección durante la neutropenia. Episodios repetidos de LON no son infrecuentes, pero hasta ahora es imposible identificar a los pacientes con riesgo de estos episodios recidivantes de LON. El re-tratamiento con rituximab después de LON puede dar lugar a episodios recurrentes, pero las implicaciones y los riesgos son inciertos en este momento.

El papel de los factores de crecimiento una vez aparece LON está mal definido y la decisión de utilizarlos debe hacerse individualizadamente.

## Casos Clínicos

### Eritrodisestesia palmo-plantar secundaria a la quimioterapia con docetaxel: un caso clínico.

Extraído de Benghiat H, Al-Niaimi A. *J Med Case Reports*. 2011 Feb 25;5(1):80

El docetaxel es un agente quimioterápico usado solo o en combinación para el tratamiento de muchas enfermedades neoplásicas, del que están bien descritos numerosos efectos secundarios asociados. La eritrodisestesia palmo-plantar, aunque es un efecto secundario relativamente común de algunos tipos de quimioterapia, se produce con poca frecuencia con docetaxel y se suele atribuir a otros fármacos. Se presenta el caso de una mujer caucásica de 66 años de edad que recibió docetaxel en monoterapia adyuvante para el cáncer de mama invasivo. Desarrolló eritrodisestesia palmo-plantar después de su primer ciclo de tratamiento, lo que hizo necesario un cambio en el tratamiento.

La eritrodisestesia palmo-plantar es un efecto secundario relativamente común de la quimioterapia citotóxica, especialmente con fármacos como el 5-fluorouracilo, doxorubicina liposomal y capecitabina. El docetaxel es de uso común, tanto solo como en combinación con estos agentes para el tratamiento de varias afecciones malignas. Se destaca la aparición de eritrodisestesia palmo-plantar, como resultado de monoterapia con docetaxel para que pueda ser considerado como una causa potencial en pacientes que reciben tratamiento combinado con agentes quimioterapéuticos que causan esta toxicidad más habitualmente.

## Noticias Farmacoterapéuticas

### Nueva advertencia en la ficha técnica de una clase de fármacos contra el cáncer de próstata

Extraído de Boletín del Instituto Nacional del Cáncer 7 de diciembre de 2010 o Volumen 2 - Edición 13

La FDA anunció cambios en la ficha técnica de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), una clase de fármacos usados en el tratamiento contra el cáncer de próstata. Los cambios añaden advertencias sobre el posible riesgo de problemas cardiovasculares y diabetes en hombres que han recibido estos fármacos en la terapia de privación de andrógenos.

En mayo pasado, la FDA indicó que un análisis preliminar y en curso encontró que los pacientes que recibían agonistas GnRH tenían un riesgo levemente mayor de diabetes, ataques cardíacos, accidentes

cerebrovasculares y muerte súbita. En este último anuncio, la FDA observó que los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes por factores de riesgo de estas enfermedades y que a aquellos que estén bajo tratamiento con estos fármacos se les debe hacer una vigilancia periódica de los niveles de glucosa en la sangre y de hemoglobina glucosilada.

Los agonistas GnRH se comercializan bajo los nombres de Eligard, Lupron, Synarel, Trestar, Vantas, Viadur y Zoladex. También están disponibles en el mercado varios productos genéricos.