



ENFERMEDAD AVANZADA: REVISIÓN CRÍTICA DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE PRIMERA LÍNEA

Pilar Lianes Barragán

Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos
Hospital de Mataró. Barcelona

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa la primera causa de muerte por cáncer.

Los pacientes con estadio IV que no reciben quimioterapia presentan una mediana de supervivencia de aproximadamente 4-6 meses.

Varios estudios randomizados y los metanálisis subsiguientes han demostrado un incremento significativo de supervivencia en aquellos pacientes que reciben combinaciones con platino, al compararla con la supervivencia de los pacientes que reciben el mejor tratamiento de soporte.

Sin embargo este primer escalón que ha sido obligado rebasar para considerar un fármaco en el armamentarium de los pacientes en situación avanzada no se está considerando un diseño necesario en la mayoría de los nuevos agentes biológicos como veremos.

En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con quimioterapia consigue, además de un beneficio en la supervivencia, una mejoría sintomática en aproximadamente el 60% de los pacientes.

El tratamiento de los pacientes con afectación metastásica depende del medio en el que nos encontremos:

- Investigación clínica *versus* práctica puramente asistencial.
- Las características de los pacientes: edad, estado general, pérdida de peso, y localizaciones metastásicas como principales condicionantes en nuestra decisión.
- De nuestra actitud hacia esta enfermedad.

Cuando se les pregunta a los pacientes con cnmp enfermedad avanzada, algunos pacientes eligen quimioterapia aun cuando se les ofrezca un incremento de la supervivencia de escasas semanas mientras que otros preferirán no ser tratados con quimioterapia aunque la ganancia sea de 24 meses. Muchos basan su decisión en la mejora en la calidad de vida.

La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia experimentan una *mejoría en su calidad de vida* en términos bien de estado general (índice de Karnofsky, índice ECOG), alivio de síntomas o percepción subjetiva de bienestar; este hecho se relaciona directamente con la respuesta.

Estructuraré la ponencia en una serie de apartados que nos ayuden a justificar las decisiones que realizamos a la hora de nuestra asistencia clínica:

TRATAR O NO TRATAR

Investigadores ingleses presentaron en el congreso de ASCO 2002 los resultados del Big Lung. Trial. En 1394 pacientes analizaron el efecto de la quimioterapia basada en cisplatino (MIC, MVP, PVNR) vs no administrar ninguna quimioterapia. Observaron incrementos de 8 semanas en la supervivencia sin deterioro de la calidad de vida.

Se han realizado cuatro meta-análisis que avalan la misma conclusión: la quimioterapia prolonga la supervivencia por un modesto, pero estadísticamente significativo, periodo de tiempo. Un incremento en la mediana de supervivencia de tan sólo 1 a 2 meses, significa que 20 a 30% de pacientes ganan 6 meses de vida.

Además en los últimos años se han identificado nuevos agentes quimioterápicos, que en CPNM consiguen respuestas superiores al 20% (gemcitabina, vinorelbina paclitaxel, docetaxel, irinotecan). Todos ellos han sido comparados con el tratamiento de soporte y han demostrado de nuevo su ventaja en lo que respecta al porcentaje de supervivientes al año.

VIEJOS VERSUS NUEVOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

De 4.052 pacientes ingleses revisados de manera retrospectiva y que habían sido tratados de 1996-2000, sólo el 40% había recibido tratamientos de última generación y en cualquier estadio de la enfermedad.

Se comprobó que existen resultados inferiores cuando se aplican tratamientos subóptimos.

En los ensayos aleatorizados realizados que comparan un citostático único (cisplatino o nuevos quimioterápicos) frente a combinaciones con platino. Las conclusiones que se pueden extraer de los mismos son que los nuevos fármacos en monoterapia (taxanos, vinorelbina, CPT11 y gemcitabina) son tan eficaces como las combinaciones clásicas pero con menor toxicidad

En los últimos años, estudios randomizados han demostrado mejores resultados en supervivencia cuando se utilizan combinaciones que incluyen nuevos fármacos. En enfermedad metastásica, cisplatino/vinorelbina consigue mejor supervivencia que cisplatino/vindesina. En un estudio del grupo ECOG, cisplatino/paclitaxel ha sido superior a cisplatino/etopósido en cuanto a porcentaje de respuestas radiológicas, calidad de vida y supervivencia. En un estudio del GECP, cisplatino/gemcitabina consigue superior porcentaje de respuestas radiológicas y tiempo hasta la progresión que cisplatino/etopósido. En un estudio del grupo SWOG, se comparó vinorelbina/cisplatino versus paclitaxel/carboplatino sin encontrarse diferencias en cuanto a respuestas radiológicas ni a supervivencia

Con las combinaciones clásicas de cisplatino desarrolladas en la década de los 80, la mediana de supervivencia de los pacientes se sitúa en 5,5-8,5 meses, con un porcentaje de supervivientes al año del 15-25%. Con las combinaciones de cisplatino con los modernos citostáticos se obtienen medianas de supervivencia de 9-12 meses y supervivencias al año del 35-45%.

NUEVAS DROGAS: DOBLETES VS MONOTERAPIA

Cuando creíamos que esta discusión estaba superada el comité de selección eligió para la sesión plenaria del ASCO 2002 un trabajo del CALGB de paclitaxel vs carboplatino.

Como sabéis, Lilenbaum presentó los resultados de una fase III realizada por el CALGB en la que 561 pacientes con est IIIB on derrame pleural y IV fueron randomizados a recibir paclitaxel (225 mg/m² en 3 horas cada 21 días vs Carboplatino (AUC6) más paclitaxel.

Llama la atención que el estudio tardó casi 4 años en realizarse, que el 32% era mujeres, un 20% de los pacientes tenían PS2 y el 27% eran mayores de 70 años. Así mismo un 19% tenían estadio IIIB. El ensayo fue diseñado con un poder estadístico del 80%, para lograr un incremento del 30% en la supervivencia.

Eran objetivos del estudio analizar eficacia, toxicidad y análisis de costo eficacia del agente único vs el doblete. Las características de los pacientes estaban bien balanceadas y la mayoría de los tumores eran adenocarcinomas. Con un seguimiento medio de 19.7 meses se demostró mayor supervivencia al año cuando los pacientes, independientemente de la edad y del estado general eran tratados con dos drogas.

Las combinaciones de nuevos fármacos son más eficaces que éstos en monoterapia.

¿EXISTE ALGUNA COMBINACIÓN DE QUIMIOTERAPIA SUPERIOR?

En los ensayos aleatorizados realizados comparando estas nuevas asociaciones entre sí con la intención de definir la mejor combinación, no se ha demostrado una eficacia claramente superior de ninguna de ellas

En un estudio del grupo ECOG (E1594), 1.200 pacientes con enfermedad avanzada se randomizaron en recibir paclitaxel/cisplatino (brazo control) versus gemcitabina/cisplatino versus docetaxel/cisplatino versus paclitaxel/carboplatino. No se encontraron diferencias en la mediana de supervivencia de los pacientes incluidos.

ALTERNATIVAS AL CISPLATINO

Durante años se ha intentado demostrar que podemos prescindir del cisplatino con el fin de obviar su toxicidad.

Los ensayos que han comparado regímenes de quimioterapia sin cisplatino frente a combinaciones de citostáticos con cisplatino sugieren que son equivalentes en eficacia y tolerancia pero con toxicidades diferentes.

La sustitución por análogos menos tóxicos, como el carboplatino, no son inferiores en eficacia a las que contienen cisplatino.

DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

En pacientes con respuesta-estabilización, la duración del tratamiento ha sido tradicionalmente de seis ciclos de quimioterapia e incluso hasta progresión o máxima toxicidad.

Un estudio anglosajón sugiere que tres cursos de MVP paliativos son tan efectivos como seis en términos de control sintomático y respuesta-supervivencia, con menor coste y toxicidad.

La mayoría de los pacientes obtienen la respuesta objetiva tumoral dentro de las primeras 12 semanas de inicio del tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento no ha logrado demostrar mayor supervivencia en los pacientes con cnmp avanzado. Un ensayo francés randomizó a MIP por 4 ciclos seguidos en los respondedores de seguimiento o mantenimiento con vinorelbina por seis meses no encontrándose diferencias en supervivencia y si adicional toxicidad.

Un estudio americano, randomizó carboplatino-taxol por 4 ciclos o hasta progresión, y concluyen que la prolongación de la terapia no es posible en la mayoría de los pacientes (ciclos mediana eran 4 ciclos en ambos brazos) y no parece mejorar la supervivencia ni calidad de vida.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Los avances en el conocimiento de la biología del cáncer en general, y del cáncer de pulmón en particular, han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. Muchas de las nuevas estrategias están dirigidas a interferir las vías de señalización que intervienen en el crecimiento y desarrollo tumoral. En pacientes con cáncer de pulmón, varios estudios clínicos utilizando trastuzumab, ZD1839, OSI-774, y rhuMabVEGF, han conseguido resultados prometedores.

Los fármacos diseñados para inhibir las metaloproteinasas fueron de los primeros que se utilizaron en combinación con quimioterapia tanto en cáncer de pulmón microcítico, como cáncer de pulmón no-microcítico como comentaremos durante la exposición.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase III que analizaba el papel de Prinomastat (un potente inhibidor de metaloproteasas) en asociación con paclitaxel/carboplatino como tratamiento de la

enfermedad avanzada. Los resultados fueron negativos, sin hallarse diferencias en supervivencia global, SLP, tasa de respuestas o porcentaje de pacientes vivos al año.

HER2/neu está sobreexpresado en aproximadamente un 20% de los casos de CPNM, sobre todo en pacientes con adenocarcinomas de pulmón. Hay varios estudios en marcha con trastuzumab en pacientes con CPNM y sobreexpresión de HER2/neu.

Cuando se han analizado los resultados de las fases III, llama la atención que las fases II-III con nuevos fármacos pueden no estar dando los resultados que se aventuraban el año pasado. Si bien, en ocasiones, el racional, para pasar de fases I/II a III quizás fue precipitado.

Ulrich Gatzemeier, presentó en ASCO 2002 un estudio muy esperado. Alrededor del 29% de los CNMP tienen un test positivo para HER2 por al menos uno de los tres métodos utilizados (immunohistoquímica [IHC], hibridación in situ con fluorescencia [FISH], or positividad para el dominio extracelular del receptor [ECD]).

En un ensayo clínico, multicéntrico fase II randomizado, el Dr. Gatzemeier y cols han investigado el uso de trastuzumab (Herceptin) en pacientes con CNMP Estadio IIIB/IV.

Herceptin se une al dominio extracelular del receptor HER2 y activa una cascada de señales que finalmente inhibirían a factores de crecimiento implicados, así como la producción de factores angiogénicos.

Un total de 101 pacientes con CNMP HER2-positivo fueron randomizados a recibir tratamiento con G 1250 mg/m² días 1 y 8 y Cisplatino 75 mg/m² día 1 (n=51), o el mismo esquema de G y Cisplatino más Herceptin a 4-mg/kg como dosis de carga, seguido por 2 mg/kg semanal (n=50). Se administraron un máximo de 6 ciclos de quimioterapia y Herceptin se continuó como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La toxicidad hematológica (anemia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) fue similar entre los dos grupos. Pero la toxicidad no-hematológica grado 1-4 consistente en: cefalea, epistaxis, insomnio y nasofaringitis fue superior al 10% para el tratamiento combinado de GP + Herceptin.

Las diferencias en la tasa de respuesta global entre los dos grupos no fue significativa (41.2% en GP comparado con 36% para el grupo de Herceptin. Por tanto, hasta ahora, Herceptin no parece beneficiar a los pacientes.

Muy recientemente, se han comunicado los resultados de dos estudios randomizados multicéntricos que analizan el papel de ZD1839 en el tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia que han incluido más de 2.000 pacientes con cáncer de pulmón avanzado. En estos estudios los pacientes se randomizaron a quimioterapia más placebo o más ZD1839 a dosis de 250 mgrs/día en una rama y a 500 mgrs /día en otra. No se observaron diferencias en la mediana de supervivencia entre los tres brazos de tratamiento.

Así mismo, se acaba de finalizar el reclutamiento de otros estudios randomizados, que determinarán el papel de OSI-774 en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón y estamos pendientes de resultados.

La introducción en la clínica de las terapias biológicas está cambiando nuestra aproximación a la búsqueda de resultados. La mejoría de nuestros pacientes puede no siempre traducirse en reducciones de volumen tumoral o puede que finalmente el tamaño muestral de los ensayos clínicos haya de estar basado en algo más que aumento de unos pocos meses de supervivencia que además finalmente no llegamos a demostrar. El control de síntomas y un análisis detallado de la calidad de vida resulta cada vez más necesario.

FARMACOGENÓMICA

Con la quimioterapia aplicada de la manera que hacemos actualmente, de manera indiscriminada, sin contar todavía con el perfil genotípico del tumor a la hora del tratamiento salvo en casos contados, parece que hemos de seguir admitiendo que hemos alcanzado un plateau en términos de respuesta y supervivencia.

Actualmente, el conocimiento farmacogenómico en relación con determinados fármacos citotóxicos y la variedad de fuentes utilizadas para la obtención de DNA y RNA nos permiten establecer las bases para la quimioterapia individualizada. El objetivo final de la quimioterapia individualizada consiste en seleccionar a los pacientes que pueden alcanzar el mayor beneficio de una pauta de quimioterapia determinada.

Esta línea de investigación en cáncer de pulmón seguida por el GECP consiste en definir marcadores genéticos que nos ayuden a definir quimio-resistencia. En una serie de pacientes tratados con cisplatino/gemcitabina se ha analizado la correlación entre el nivel de expresión de ERCC-1 y la respuesta a cisplatino/gemcitabina, encontrando que el nivel de ERCC1 es factor predictivo de respuesta (respuesta del 57.9% en los pacientes con ERCC1 bajo frente a 39% en los casos con ERCC1 alto) Actualmente, estudios clínicos en marcha dentro del GECP están analizando el impacto sobre la supervivencia de tratamientos de quimioterapia individualizados según las alteraciones genéticas de cada paciente.

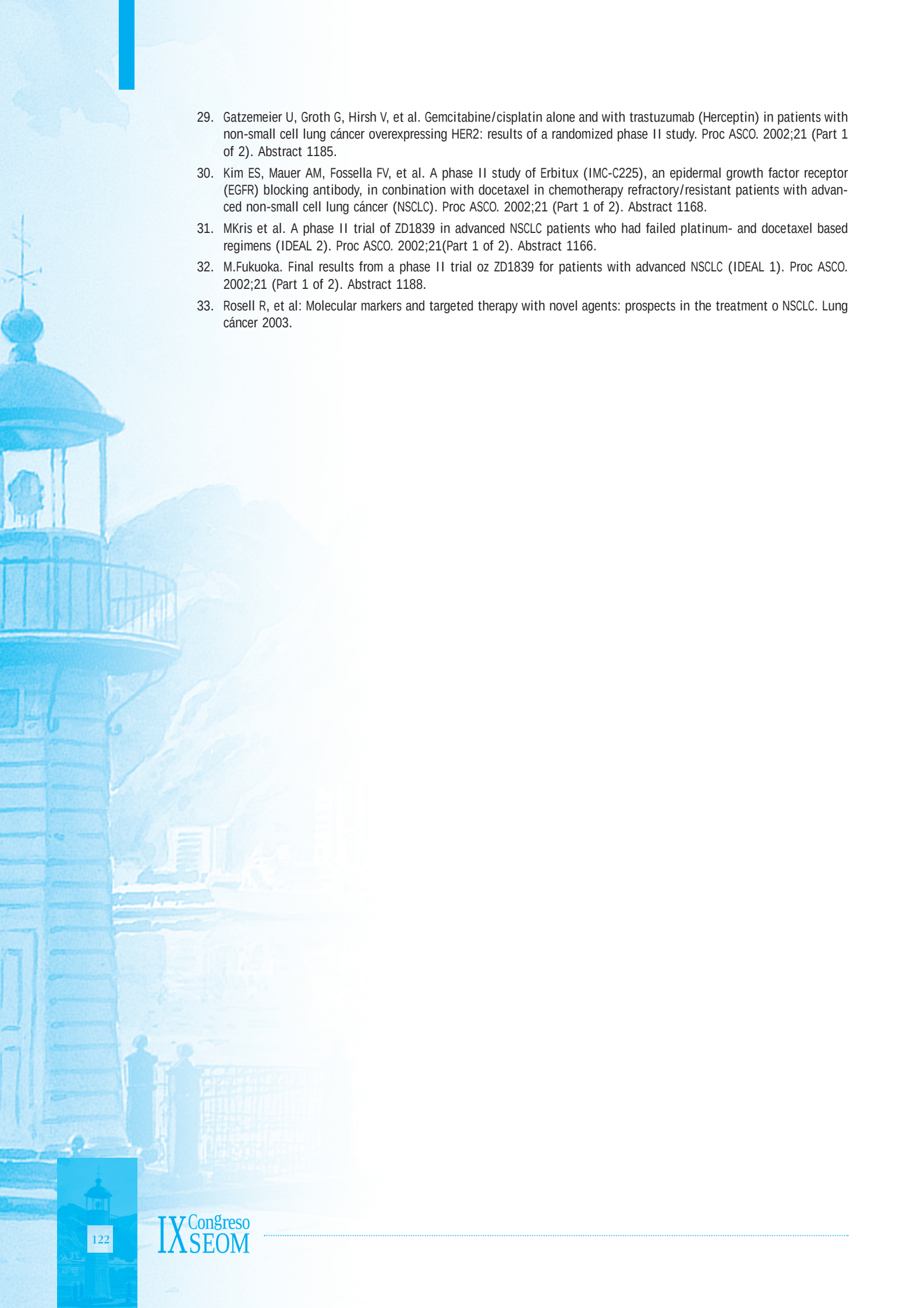
CONCLUSIONES EN EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DEL CNMP AVANZADO

- Actualmente la quimioterapia paliativa se considera el tratamiento estándar en la enfermedad avanzada, siendo sus principales objetivos la mejoría en la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia.
- De los metaanálisis se deduce la utilidad de los derivados del platino.
- Una droga nueva, como Paclitaxel en primera línea o docetaxel en segunda línea, es mejor que el tratamiento de soporte solo.
- Dos drogas son mejor que una (ie docetaxelcisplatino vs docetaxel, carbopaclitaxel vs paclitaxel, gencitabineplatino/ vs gencitabine...).
- Los pacientes deben ser tratados con dos drogas independientemente de su edad.
- Algunos pacientes con PS2 se benefician de la quimioterapia de combinación.
- La combinación con agentes biológicos aún no ha dado los resultados esperados.
- El tratamiento quimioterápico basado en una aproximación farmacogenómica permite tratar de una manera más precisa según el perfil genotípico del tumor, ahorrando toxicidades innecesarias y tratamientos con menor eficacia.
- Además, cada vez más será necesario evaluar las segundas líneas recibidas cuando tratamos de interpretar los resultados de ensayos clínicos randomizados puesto que se han convertido en un tratamiento habitual para casi la mitad de los pacientes con CNMP avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berthelot JM, Phyllis B, Evans WK, Coyle D, Craig C. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic nslc. J Natl cancer Inst 2000; 92:1321-1329.
2. RJ Stephens et al .The Big Lung Trial: determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with NSCLC. Preliminary results in the supportive care setting. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:A1161.
3. J. Maguire, V Kelly Suboptimal treatment is a contributory factor to poor survival rates on non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:A1197.
4. Lillenbaum R. Single agent versus combination chemotherapy in advanced NSCLC: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstract 2.
5. Souquet PJ, Chauvin F, Boisel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21.
6. Marino P, Pampallona S, Prestoni A, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994;106:861-865.

7. Grilli R, Oxman AD, Julian JM y cols. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-1872.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
9. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzalowski, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2000;27:145-157.
10. Anderson H, Cottier B, Nicolson M, et al. Phase III study of gemcitabine versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 1997;18 (suppl1):A24.
11. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS). Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
12. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074-1080.
13. Soria JC, Brisgand D and Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 2001;12:1667-1670.
14. Sandler AB, Neumunatis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.
15. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
16. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European Multicenter Trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.
17. Perng-Perng R, Chen YM, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:2097-2102.
18. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998;25 (suppl 9):18-22.
19. Gridelli C, Perrone F, Cigolari S, et al. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) phase 3 trial: gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbine and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. *ProASCO* 2001; 20:A1230.
20. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
21. Crino L, Scagliotti G, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-3530.
22. Giaccone G, Splinter A, Wm Debrybe CH, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2133-2141.
23. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in untreated advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.
24. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
25. Rosell R, Gatzmeier U, Betticher D, Kepler H, Macha R, Pirker P, Berthet J, Breau J, Lianes P, Nicholson A, Ardizoni A, Chemaissani J, Bogaerts G, Gallant P. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2002;13:1539-1550.
26. Van Meerbeeck Jp, Smit EF, Lianes P, et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *ProASCO* 2001;20:A1228.
27. Kosmidis PA, Bacoyiannis C, Mylonakis N, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. A preliminary analysis. *ProASCO* 2000;19:A1908.
28. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a preliminary analysis of a multicentre randomized phase II trial. *The Lancet* 2001;357:1478-1484.

- 
29. Gatzemeier U, Groth G, Hirsh V, et al. Gemcitabine/cisplatin alone and with trastuzumab (Herceptin) in patients with non-small cell lung cancer overexpressing HER2: results of a randomized phase II study. Proc ASCO. 2002;21 (Part 1 of 2). Abstract 1185.
 30. Kim ES, Mauer AM, Fossella FV, et al. A phase II study of Erbitux (IMC-C225), an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO. 2002;21 (Part 1 of 2). Abstract 1168.
 31. MKris et al. A phase II trial of ZD1839 in advanced NSCLC patients who had failed platinum- and docetaxel based regimens (IDEAL 2). Proc ASCO. 2002;21(Part 1 of 2). Abstract 1166.
 32. M.Fukuoka. Final results from a phase II trial of ZD1839 for patients with advanced NSCLC (IDEAL 1). Proc ASCO. 2002;21 (Part 1 of 2). Abstract 1188.
 33. Rosell R, et al: Molecular markers and targeted therapy with novel agents: prospects in the treatment of NSCLC. Lung cancer 2003.