



TOXICIDAD DE LAS NUEVAS DROGAS EN ONCOLOGÍA: CÓMO EVITAR TOXICIDADES GRAVES

Ángel Jiménez Lacave • Noemí Villanueva Palicio • Beatriz Mareque Rivas

Servicio de Oncología Médica
Hospital Central de Asturias. Asturias

INTRODUCCIÓN

Ocurre con frecuencia que al utilizar nuevos fármacos antitumorales hay toxicidades más graves de las esperadas. Este hecho crea en el oncólogo la disyuntiva de sacrificar la dosis, con el riesgo de perder actividad o respetar lo más posible la dosis con el riesgo de empeorar la calidad de vida. En esta ponencia describimos cómo se ha ido resolviendo esta problemática con cuatro drogas nuevas y como con la experiencia ganada estos años podemos concluir con unas recomendaciones para abordar este problema.

IRINOTECAN (CPT-11)

La primera vez que se aprobó en España el irinotecan, fue para el tratamiento de los enfermos con carcinoma de colon en 2ª línea. La dosis recomendada fue la misma que se había utilizado en el ensayo clínico fase III que sirvió para su aprobación: 350 mg/m² cada tres semanas ⁽¹⁾.

Aunque teníamos alguna experiencia con la dosis de 350 mg/m², por haber tratado algún enfermo dentro del ensayo clínico comentado, los primeros enfermos en los que se utilizó el irinotecan, fuera del ensayo clínico, presentaron efectos secundarios inaceptables, negándose alguno de ellos a continuar el tratamiento.

Basados en esta experiencia, iniciamos un estudio para buscar la dosis tolerable de irinotecan en este grupo de enfermos. Entre 1997 y 1999, se incluyeron en el estudio 35 enfermos. La intención era llegar en cada uno de ellos a la dosis que pudiese originar toxicidad grado 2 no hematológica y grado 3 hematológica, evitando toxicidades mayores. Siguiendo este criterio, se llegó a la conclusión que la mediana de la dosis tolerable era de 250 mg/m² cada tres semanas ⁽²⁾.

DOCETAXEL

El docetaxel fue aprobado en España en 1995 para el tratamiento de las enfermas con carcinoma de mama, tratadas previamente con antraciclinas. La dosis recomendada según la ficha técnica era de 100 mg/m² cada tres semanas.

Después de tratar alguna enferma, observamos toxicidades graves inesperadas, ya que se había administrado dosis inferiores a las propuestas. Tras esta observación, pensamos que era necesario estudiar mejor la dosis de taxotere, y propusimos un estudio con la finalidad de encontrar la dosis tolerable para este grupo de enfermas, generalmente muy tratadas y que son habitualmente las que se ven en la consulta diaria. La conclusión del estudio fue que la mediana de la dosis tolerable de docetaxel era de 60 mg/m², al menos en enfermas previamente tratadas con antraciclinas y que habían recibido, al menos, 6 meses de tratamiento ⁽³⁾.

TOPOTECAN

El topotecan fue aprobado en España para el tratamiento de enfermas con carcinoma de ovario en 2ª línea, tras comprobar en un estudio fase III que era tan eficaz como el taxol ⁽⁴⁾. La dosis recomendada según la ficha técnica era de 1.5 mg/m² i.v. por cinco días, cada tres semanas.

Como el número de enfermas incluidas por cada centro en este estudio fase III era reducido, este hecho no permitió reconocer la excesiva toxicidad de este régimen, por ser enfermas muy seleccionadas y muy cuida-

das en el momento de evaluar el tratamiento. Pero tras la aprobación de este fármaco en USA, un grupo de Cleveland estudió la dosis tolerable de este fármaco en enfermas sin los criterios tan selectivos que se requieren para un ensayo clínico, y con un perfil más parecido al que se observa en las enfermas que acuden a la consulta de un servicio de oncología ⁽⁵⁾.

La conclusión de estos autores es, con un grado de evidencia empírica no muy sólido por tratarse de una casuística de 20 enfermas, que la dosis de 1 mg/m² i.v. por cinco días, es activa y que es más importante el esquema terapéutico (cinco días consecutivos), que la dosis total que se alcance en cada ciclo ⁽⁵⁾. Existen varios estudios en la literatura utilizando la dosis de 1,2 mg/m² día, por cinco días cada tres semanas, y en general, la impresión es que este esquema reduce mucho la toxicidad hematológica y mantiene la eficacia. No obstante, esta conclusión tiene la limitación de que no está basada en un estudio fase III.

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL (DOXIL)

El caelyx (Doxil) fue aprobado en España en el año 2000, para el tratamiento de las enfermas con carcinoma de ovario en 2ª línea, tras comprobar que era tan activo como el topotecan, pero menos tóxico ⁽⁶⁾. La dosis recomendable según la ficha técnica era de 50 mg/m². Nuestra experiencia en pacientes incluidas en dicho estudio, es que esta dosis era tolerable. No obstante, aunque la diferencia entre la dosis recomendada en la ficha técnica y la que toleran las enfermas en el “mundo real” de la consulta con los fármacos previamente señalados es mayor, no cabe duda que la dosis de 50 mg/m² cada cuatro semanas, puede resultar tóxica en determinadas enfermas previamente muy tratadas o con edad avanzada.

En un estudio realizado para ver la dosis tolerable en enfermas tratadas de forma más rutinaria (fuera del contexto de un ensayo clínico), se llegó a la conclusión que la dosis de 40 mg/m² cada cuatro semanas, mantenía la actividad con menos efectos secundarios; incluso los autores llegan a afirmar que en enfermas previamente muy tratadas, se mantiene la actividad incluso con una intensidad de dosis (“dose intensivity”) de 9 mg/m² semanal ⁽⁷⁾.

CONCLUSIÓN

Los ejemplos comentados ponen en evidencia un hecho: las dosis propuestas para un nuevo fármaco antitumoral, en ocasiones no es realista, ya que si se aplica utilizando las dosis autorizadas pueden originar toxicidades graves.

El problema que se plantea es si la reducción de dosis puede disminuir el porcentaje de respuestas y en consecuencia, la paliación de síntomas; ya que la introducción de estos nuevos fármacos, suele ser para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica. Parafraseando a Emil Frei ⁽⁸⁾ podríamos decir que al tratar a un enfermo concreto, la dosis es un factor clave si la curación es posible (linfomas, tumores germinales, algún tipo de leucemia, etc.) y que no debe de sacrificarse dicha dosis, incluso aunque haya riesgos de toxicidad grave. Sin embargo, en enfermos con neoplasias más resistentes, en los que solamente podemos conseguir paliación y en todo caso un pequeño aumento de la supervivencia, el objetivo prioritario con un nuevo fármaco debe ser el conocer la dosis tolerable, para evitar toxicidades graves ⁽⁸⁾.

En conclusión, la medida más eficaz para evitar toxicidades graves al utilizar una nueva droga en oncología, es considerar que estamos tratando enfermos fuera del contexto de un ensayo clínico y, por lo tanto, no seleccionados. Además si se trata, como es habitual, de pacientes con tumores diseminados relativamente resistentes, donde la curación no es posible, el objetivo fundamental debe ser utilizar el nuevo fármaco con el criterio de evitar toxicidades graves, y ello nos llevará a estudiar detenidamente los datos farmacocinéticos de la medicación, las características de la paciente, y en todo caso, planificar estudios fase IV para estudiar la dosis ideal en enfermos fuera de un ensayo clínico ^(8,9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rougier P, Van Cutsem E, Bajjeta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
2. Vieitez JM, Carrasco JA, Esteban E et al. Irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in patients pre-treatment with fluorouracil based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2003; 26. (saldrá publicado en abril de 2003).
3. Lacave AJ, Palacio I, Fra J et al. The ideal dose of taxotere in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: a dose finding study of the GON. *Proc ASCO* 1999; 18:133 (resumen 510).
4. ten Bokkel Huin K, Gore M, Carmichael J et al Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2183-93.
5. Rodriguez M, Wiseman M, Fusco N et al. Lower dose topotecan salvage chemotherapy remains active in platinum and paclitaxel refractory and resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76:261 (resumen 117).
6. Gordon A, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME y Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22
7. Hansley ML, Hoppe B, Leon L et al. The cost and efficacy of liposomal doxorubicin in platinum refractory ovarian cancer in heavily pretreated patients. *Gynecol Oncol* 2001; 82:464-9.
8. Frei III E y Antman KH. Principles of dose schedule, and combination chemotherapy. En: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE et al. *Cancer Medicine* (5ª edición) Hamilton. BC Decker Inc. 2000:556-68.
9. Tannock IF, Treating the patient, not just the cancer (editorial). *N Engl J Med* 1987; 317:1534-5.