



R E V I S T A

---

# ARGENTINA

---

## *de Cancerología*

Volumen XXXIV - Nº 3 - 2006

*COMISIÓN DIRECTIVA 2006-2007*

**Presidente**

Dra. Silvia L. Jovtis

**Vicepresidente**

Dra. Luisa Rafailovici

**Secretario General**

Dr. Marcelo Blanco Villalba

**Secretario de Actas**

Dr. Eduardo Almira

**Tesorero:**

Dra. Claudia Pazos

**Director de Publicaciones**

Dra. Liliana C. González

**Vocales titulares**

Dra. Clelia Vico

Dra. Stella Maris Espora

Dra. Mónica López

Dra. Florencia Perazzo

**Organo de Fiscalización**

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Mario F. Bruno

**Past-Presidents**

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)

Dra. Clelia Vico (2004-2005)

**Miembros Honorarios**

**Nacionales:**

Dr. Carlos Reussi †

Dr. Roberto A. Garriz †

Dr. Juan J. Fontana †

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala †

Dr. Bernardo Dosoretz

Dra. Ofelia T. de Estévez

Dr. Diego L. Perazzo

Dr. José Schavelzon

Dr. Salomón Barg †

Dr. José R. Pereira Quintana

Dr. Roberto A. Votta †

Dr. Roberto A. Estévez †

Dr. Mario F. Bruno

Dr. Amadeo Espeche

Dr. Silvio De Marco

Dr. Héctor La Ruffa

Dr. Armando Motto †

Dr. Juan Carlos Ahumada

Dr. Eleodoro Grato Bur †

Dr. Angel N. Braco †

**Miembros Correspondientes**

**Extranjeros:**

Dr. Claudio Prieto (Paraguay)

Dr. Miguel Torres (Uruguay)

Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)

Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos)

Dr. Diego Noreña (Colombia)

Dr. Natale Cascinelli (Italia)

Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)

Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)

Dr. Emilio García Giralt (Francia)

Dr. Michael Katin (Estados Unidos)

Dr. Andre Murad (Brasil)

Dra. Judith Carro (Uruguay)

Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil)

Dr. Juvenal Oliveira Filho (Brasil)

Dr. Guillermo Ramírez (EE.UU.)

Dr. John Horton (EE.UU.)

Dra. Graciela Garton (EE.UU.)

Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)

1° Filial de la SAC  
USHUAIA



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

ORGANO DE LA  
SOCIEDAD ARGENTINA DE CANCEROLOGIA  
ASOCIACION CIVIL

*Editada desde 1962.  
1993: Mención otorgada por la  
Biblioteca de la Facultad  
de Medicina de la U.B.A.*

Sociedad Argentina de Cancerología  
Miembro de la Federación de Sociedades  
de Cancerología del Mercosur



# INDICE

## EDITORIAL

<b>DÍA INTERNACIONAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO</b>	<b>161</b>
Mario Bruno	

<b>CETUXIMAB E IRINOTECAN /5-FLUOROURACILO /ÁCIDO FOLÍNICO RESULTA UNA COMBINACIÓN SEGURA PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO CON EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO</b>	<b>164</b>
G. Folprecht, M.P. Lutz, P. Schöffski, T. Seufferlein, A. Nolting, P. Pollert y C.-H. Köhne	

<b>SUNITINIB, UNA NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER. ACTUALIZACIONES ASCO 2006</b>	<b>182</b>
Adriana Foltan	

<b>TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. NUESTRA EXPERIENCIA</b>	<b>191</b>
G. Streich, E. Batagelj, R. Santos, O. Lehmann	

## ACTUALIZADOR ONCOLÓGICO

<b>PERCEPCIÓN DE MENOR EFICACIA DE LAS DROGAS ONCOLÓGICAS ADMINISTRADAS POR VÍA ORAL: DESARROLLO DE UN CUESTIONARIO PARA EVALUAR LOS POSIBLES PREJUICIOS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER</b>	<b>196</b>
--	------------

<b>MEJORÍA DE LA SALUD ÓSEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POR LA ADICIÓN DE BIFOSFONATOS A LETROZOLE: EL PROGRAMA Z-ZO-E-ZO-FAST</b>	<b>197</b>
--	------------

<b>CALENDARIO ONCOLÓGICO</b>	<b>200</b>
------------------------------	------------

<b>REGLAMENTO DE PUBLICACION</b>	<b>204</b>
----------------------------------	------------



## **EDITORIAL**

### **Día Internacional del Paciente Oncológico**

El pasado 2 de septiembre se celebró en Buenos Aires y por undécimo año consecutivo el "Día Internacional del Paciente Oncológico".

Esta conmemoración fue establecida en 1995, por la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur, Chile y Bolivia, entidad que reúne a la Sociedad Argentina de Cancerología, la Sociedad Brasileña de Cancerología, la Sociedad Chilena de Cancerología, la Sociedad Paraguaya de Oncología Médica, la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay y la Sociedad Boliviana de Oncología Clínica.

La institucionalización del primer sábado de septiembre como el "Día Internacional del Paciente Oncológico" en los seis países que integran el Mercosur, tiene como objetivo primordial, mostrar que el paciente oncológico solo padece una enfermedad más; que puede realizar las mismas tareas que aquel que no padezca la enfermedad, y que por lo tanto no debe ser discriminado en el trabajo, ni en la vida social. El acto correspondiente a Argentina, presidido por la presidenta de la Federación y de la Sociedad Argentina de Cancerología, Dra. Silvia Jovtis, estuvo dedicado, este año, al tabaquismo, bajo el lema "Dale alegría a tu corazón, y también al resto de tu cuerpo ... no fumes"

Participaron del mismo, las autoridades de la Sociedad Argentina de Cancerología, de Lalcec, de CELAM, de UATA, la Dirección de los Hospitales Marie Curie y Teodoro Alvarez y numeroso público integrado por pacientes oncológicos, familiares, amigos, miembros del equipo de salud, y público en general. Los disertantes fueron el Dr. Diego León Perazzo, presidente de la Unión Antitabáquica Argentina, que abordó el tema "Ambientes cerrados contaminados"; el licenciado Leonardo Daino, en representación de Lalcec, que desarrolló el tabaquismo, como fenómeno sociocultural; y la paciente Ana Neve, que describió, en forma conmovedora, todo lo que le ocurre al fumador. Es de esperar que, luego de actos como el presente, muchos dejen de fumar y de contaminar el medio ambiente, consiguiendo una mejor calidad de vida.

El acto finalizó con un lunch de camaradería.

**Dr. Mario Bruno**



# Cetuximab e irinotecan /5-fluorouracilo /ácido folínico resulta una combinación segura para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastático con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico

G. Folprecht<sup>1</sup>, M.P. Lutz<sup>2</sup>, P. Schöffski<sup>3</sup>, T. Seufferlein<sup>2</sup>, A. Nolting<sup>4</sup>, P. Pollert<sup>4</sup> y C.-H. Köhne<sup>5\*</sup>

1 University Hospital, Dresden;

2 University Hospital, Ulm;

3 Hannover Medical School, Hannover;

4 Merck KGaA, Darmstadt;

5 Klinikum Oldenburg gGmbH, Oldenburg, Alemania

## RESUMEN

**Antecedentes.** Investigar la seguridad/tolerancia del anticuerpo EGFR cetuximab cuando se lo agrega a irinotecan/ 5-fluorouracilo (5-FU) /ácido folínico (AF) para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastático (CCRm).

**Pacientes y Métodos:** Veintiún pacientes con CCR metastático sin tratar, con expresión de EGFR, recibieron 400 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab como una dosis inicial, y de ahí en adelante 250 mg/m<sup>2</sup> semanales. Además, los pacientes recibieron 5-Fu en infusión (24 hs) en dos niveles de dosis (1500 mg/m<sup>2</sup>, grupo de dosis baja de 5-FU, n=6 o 2000 mg/m<sup>2</sup>, grupo de dosis alta de 5-FU, n=15), más 500 mg/m<sup>2</sup> de AF y 80 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, semanalmente x6 cada 50d.

**Resultados.** Se evaluaron veinte pacientes para medir la tolerancia después del primer ciclo. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis (TLDs) en el grupo de dosis baja de 5-FU y tres TLDs (20%) en el grupo de dosis alta de 5-FU (dos pacientes con diarrea de grado 3 y un paciente con diarrea de grado 4). En el grupo de dosis baja de 5-FU los seis pacientes recibieron >80% de las dosis planificadas. En el grupo de dosis alta de 5-FU, siete de los 14 pacientes (50%) recibieron ≤ 80% de las dosis de quimioterapia planificadas durante el primer ciclo, debido a reducciones de dosis, mientras que hubo retrasos en el tratamiento en 10/14



pacientes. Durante el período completo de estudio, los efectos adversos más comunes de grado 3/4 fueron erupción similar al acné (38%) y diarrea (29%). La quimioterapia no afectó la farmacocinética de cetuximab determinada en las semanas 1 y 4. Catorce pacientes (67%; IC 95%: 47% - 87%) presentaron una respuesta confirmada, y seis (29%) presentaron enfermedad estable. La mediana del tiempo a la progresión fue de 9,9 meses [límite de confianza (LC) 95% más bajo 7,9; LC 95% más alto no alcanzado]. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 33 meses (LC más bajo 20, LC más elevado no alcanzado). Cuatro pacientes recibieron cirugía secundaria con intención de cura, y una quinta parte fue potencialmente elegible para cirugía, pero la rechazaron.

**Conclusiones.** El agregado de cetuximab a 5-FU/AF en infusión semanal más irinotecan resulta seguro y los primeros datos sugieren una actividad prometedora. Para estudios posteriores se recomienda la dosis de 1500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU.

**Palabras clave:** cetuximab, irinotecan, quimioterapia, cáncer colorrectal metastásico.

## INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de primera línea recomendado para el carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) era el 5-fluorouracilo (5-FU) en combinación con ácido folínico (AF). Las combinaciones de irinotecan y oxaliplatino con 5-FU/AF han mejorado la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCR<sup>1-6</sup> y con un tratamiento efectivo adicional de segunda línea se ha extendido la supervivencia, de 8 meses en los pacientes no tratados, hasta alrededor de 20 meses en los grupos más activos de los últimos estudios.<sup>5,6,8-10</sup> Sin embargo, a pesar de estas últimas mejoras el pronóstico de los pacientes con CCRm inoperable sigue siendo

malo y esto ha conducido al desarrollo de nuevas terapias dirigidas a las aberraciones específicas que se encuentran potencialmente implicadas en la proliferación y crecimiento celular del tumor. La desregulación de la actividad de la tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha sido identificada en muchos tumores humanos diferentes, incluyendo CCR, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>11</sup> La sobreexpresión del EGFR, o la actividad aumentada de tirosina kinasa que surge de las mutaciones que causan su activación constitutiva, o la sobreexpresión de los ligandos naturales del EGFR (factor de crecimiento epidérmico o factor de crecimiento transformante alfa), puede conducir a la proliferación celular, motilidad aumentada y protección contra la apoptosis, mientras que la inhibición de las vías del EGFR induce la apoptosis, la captura de células del ciclo e inhibe la angiogénesis, la invasión celular del tumor y la metástasis.<sup>12</sup>

Cetuximab (Erbix® Merck KGAA, Darmstadt, Alemania/Imclone Systems Inc. Somerville, EEUU/Bristol-Myers Squibb Company, Nueva Cork, EEUU), un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se une con alta afinidad al EGFR y bloquea la unión del ligando endógeno. Los estudios preclínicos mostraron que cetuximab redujo la proliferación celular del tumor dependiente del EGFR en modelos de tumores de cáncer de colon<sup>13,14</sup> y que también inhibía la angiogénesis.<sup>15</sup> Otras investigaciones preclínicas encontraron que el agregado de cetuximab al 5-FU, o irinotecan, o la combinación de irinotecan/ 5-FU /AF, demostró una inhibición significativa del crecimiento de manera sinérgica o regresión de tumor en tumores de xenoinjertos colorrectales DLD1 ó HT29.<sup>16-18</sup>

Cetuximab es activo contra el CCRm después del fracaso con el tratamiento basado en irinotecan. Con el tratamiento de segunda, tercera o mayores líneas, cetuximab ha obtenido tasas de respuesta parcial (RP) de aproximadamente 10% como monodroga<sup>19,20</sup> y 23% cuando fue



suministrado en combinación con irinotecan.<sup>19</sup> La aparente habilidad de cetuximab para vencer la resistencia al irinotecan y para obtener una respuesta en pacientes que han fracasado previamente con el tratamiento de irinotecan, sugiere un potencial de eficacia incrementada cuando se combina cetuximab con un régimen que contiene irinotecan en el tratamiento de primera línea. Por consiguiente, realizamos un ensayo de fase I/II para examinar la posibilidad de combinar cetuximab con uno de los esquemas de combinación más activos: el régimen de 5-FU/AF en infusión más irinotecan Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO).<sup>6</sup> El objetivo de este ensayo fue explorar la tolerancia, seguridad, farmacocinética (PK) y eficacia de cetuximab más irinotecan/AIO en el tratamiento de primera línea del CCRm con expresión de EGFR.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes debían tener 18 años o ser mayores de esa edad, con carcinoma colorrectal de estadio IV, no tratado, confirmado histológicamente, estado de rendimiento (performance status) de Karnofsky  $\geq 60$ , parámetros hematológicos adecuados (neutrófilos  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $\geq 8$  g/dl y WBC (glóbulos blancos)  $\geq 3000/\text{mm}^3$ ), función hepática y renal [creatinina y bilirrubina  $\leq 1,5$  nivel normal superior (UNL, en inglés), ALAT y ASAT  $\leq 5 \times$  UNL]. Se permitía una historia de quimioterapia adyuvante si se había completado más de 6 meses antes de la entrada al estudio. Al comienzo del estudio los pacientes debían tener al menos una lesión de índice medible de forma unidimensional y evidencia inmunohistoquímica de expresión de EGFR en el tumor primario o en la metástasis. Se analizó la expresión de EGFR por medio del test de DAKRO (Dakocytomation, Hamburgo, Alemania) para una patología central (Prof. S. Störkel, Wuppertal, Alemania).

Todos los pacientes tenían que suministrar un consentimiento informado por escrito. El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes.

## Diseño del estudio y tratamiento

Este fue un ensayo abierto, no controlado de fase I/II realizado en tres centros en Alemania. Todos los pacientes fueron tratados con una combinación de cetuximab más irinotecan/ 5-FU/ AF. Se utilizó un procedimiento de escalamiento de dosis de dos estadios para la administración de 5-FU, basado en un esquema AIO modificado. El incremento desde la dosis más baja ( $1500 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) a la dosis más alta de 5-FU ( $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) dependía de una frecuencia aceptable (esto es, menos de dos de seis pacientes) de las toxicidades esperadas limitantes de la dosis (TLDs). Las TLDs definidas en el protocolo fueron: leucopenia o neutropenia (grado  $>3$ ), leucopenia o neutropenia con complicaciones como fiebre (grado  $>2$ ), trombopenia (grado  $>2$ ), diarrea (grado  $>2$ ), mucositis (grado  $>2$ ), toxicidad de la piel (grado  $>3$ ), cualquier toxicidad de otro órgano (grado  $>2$ ) pero excluyendo los efectos secundarios médicamente irrelevantes, tales como náuseas y vómitos, pérdida de cabello o alteración del gusto.

En la semana 1, cetuximab fue suministrado como una infusión de 2 horas a una dosis inicial  $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ , comenzando con una dosis de prueba de  $20 \text{ mg}$  durante 10 minutos y seguido por un período de observación de 30 minutos para monitorear cualquier reacción adversa sistémica antes de la continuación de la primera dosis. Las dosis semanales posteriores de  $250 \text{ mg}/\text{m}^2$  fueron suministradas como infusiones de 1 hora, sin otra dosis de prueba. Se administró un antagonista del receptor de histamina inmediatamente antes de todas las infusiones de cetuximab. Hubo un período de descanso de 1 hora que siguió a la administración de cetuximab, después de la cual se inició el tratamiento con irinotecan como una infusión



de 1 hora, a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>. Luego se administró el AF como infusión de 2 horas a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> y el 5-FU fue suministrado como una infusión de 24 horas de forma ambulatoria, a una dosis baja o alta, tal como fuera descripto anteriormente.

La toxicidad fue evaluada de acuerdo con el criterio del National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versión 2.0.

### **Quimioterapia**

Para cualquier paciente con diarrea, mucositis o trombopenia (grado  $\geq 1$ ), se debía demorar la quimioterapia hasta alcanzarse el grado 0. Para los pacientes con otra toxicidad (excepto toxicidad cutánea, efectos secundarios médicamente irrelevantes o aumento asintomático de transaminasas) o síndrome mano-pie de grado  $\geq 2$ , leucopenia o neutropenia de grado  $\geq 3$ , la quimioterapia debía esperar hasta alcanzar el grado  $\leq 1$ . Para los pacientes con leucopenia o neutropenia de grado  $>3$ , neutropenia con fiebre u otra toxicidad de grado  $>2$ , trombopenia, mucositis, diarrea, constipación de grado  $>1$ , debía reducirse la quimioterapia a 80% de la dosis previa para todas las administraciones restantes. Para los pacientes con síndrome mano-pie de grado  $\geq 3$ , el 5-FU debía ser reducido a un 80% de la dosis previa para todas las administraciones posteriores.

### **Cetuximab**

La dosificación fue suspendida en casos de toxicidad cutánea de grado  $\geq 3$ , y se redujo a 200 mg/m<sup>2</sup> después de una segunda aparición de toxicidad cutánea de grado  $\geq 3$ , y a 150 mg/m<sup>2</sup> después de una tercera ocurrencia de toxicidad cutánea de grado  $\geq 3$ , o una suspensión de la dosis durante tres semanas consecutivas debido a toxicidad cutánea, o una reacción alérgica de grado  $\geq 3$ .

El esquema de tratamiento fue diseñado para repetir el tratamiento (cetuximab más quimioterapia) cada semana durante 6 semanas, para

continuar con un período de 1 semana con cetuximab como monodroga (la duración de 1 ciclo por lo tanto era de 7 semanas, en total). En los casos donde se detenía la quimioterapia, el ciclo se extendía 1 semana por detención. Los pacientes que completaban al menos un ciclo, o detenían el tratamiento antes de esto a causa de toxicidad intolerable, eran elegibles para inclusión en las valoraciones de determinación de la dosis, seguridad y PK. Se permitía la continuidad del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, hasta que manifestaba una intolerable toxicidad o retiraba el consentimiento.

### **Mediciones del ensayo**

La seguridad era medida continuamente a través del ensayo, monitoreando los efectos adversos. Cada semana se tomaban muestras de sangre para los análisis de rutina de laboratorio. La valoración de TLDs se realizó durante el primer ciclo de tratamiento y se basó en los NCI Common Toxicity Criteria (CTC) (Criterios comunes de toxicidad) versión 2. Las muestras de sangre para análisis PK fueron tomadas antes y 1, 2, 5, 24, 48, 96 (opcional) y 168 horas después de la primera y cuarta infusión de cetuximab durante el primer ciclo de tratamiento.

La evaluación de la eficacia se realizó localmente de acuerdo con el sistema Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)<sup>21</sup> utilizando tomografía computada (TC) o la técnica de imágenes por resonancia magnética (IRM) en la exploración y al final de cada ciclo de tratamiento, usando el mismo método.

### **Análisis de datos**

Se analizó la respuesta objetiva tal como fuera descripto. Se estimó el Tiempo a la progresión (TTP) desde la fecha de la primera dosis de cetuximab, usando el método de Kaplan-Meier con estadísticas asociadas. Para los datos de seguridad se presentaron resúmenes descriptivos.



El cálculo de los parámetros PK se realizó de acuerdo con los métodos estándar no compartimentales, para incluir concentración sérica máxima (Cmax), tiempo a la concentración máxima (tmax), área debajo de la curva desde tiempo cero al tiempo de la última muestra ( $AUC_{0-1}$ ), la constante de la tasa de eliminación aparente ( $\lambda_z$ ), vida media de eliminación terminal aparente asociada con la pendiente terminal negativa ( $t_{1/2}$ ), clearance total de la droga del plasma (CL) y el volumen de distribución en estado estable ( $V_{SS}$ ). Las concentraciones séricas de Cetuximab fueron determinadas usando un ensayo inmunoabsorbente validado ligado a enzimas (ELISA), que fue establecido en las instalaciones bioanalíticas de Merck KGaA en Grafing, Alemania.

## RESULTADOS

### Población de pacientes y duración del tratamiento

Se sometieron a revisión 27 pacientes en busca de tumores con expresión de EGFR. En tres muestras tumorales, el EGFR no fue detectable. Otros tres pacientes se retiraron del estudio durante la fase de revisión (uno debido a una pausa en el reclutamiento, otro no pasó el criterio de inclusión y el restante retiró su consentimiento). De los restantes 21, seis pacientes recibieron la dosis baja de 5-FU y 15 pacientes recibieron la dosis alta de 5-FU. Todos los pacientes resultaron evaluables para seguridad y eficacia. Un paciente que detuvo el tratamiento a causa de un absceso inguinal durante el primer ciclo, no fue incluido en el análisis de intensidad de la dosis y la evaluación de TLD.

En la Tabla 1 se presentan las características de los pacientes a la entrada del estudio. La mediana de edad fue de 62 años y la mayoría de los pacientes fueron hombres (n=16, 76%). La mediana del rendimiento (performance status) de Karnofsky fue 100%, y 24% de los pacientes habían recibido tratamiento adyuvan-

te previo. Diez (48%) pacientes tenían una metástasis, nueve pacientes (43%) presentaban dos metástasis y dos pacientes (10%) tenían tres o más metástasis.

La mediana de duración del tratamiento fue de 28,1 y 24,7 semanas en los grupos de dosis baja y alta de 5-FU, respectivamente. Quince pacientes se retiraron del estudio debido a razones distintas de la progresión de la enfermedad; cuatro a causa de efectos adversos; cinco por retiro del consentimiento después de tres a cinco ciclos de tratamiento, uno retiró el consentimiento después de la RC y se sometió a cirugía secundaria, tres pacientes a causa de resección de metástasis después de RP y dos debido a otras razones.

**Tabla 1.** Características de los pacientes (pacientes elegibles)

Característica	5-FU 1500 mg/m <sup>2</sup> (n=6)	5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> (n=15)	Todos los pacientes (n=21)
Mediana de edad (años)	61,5	62	62
Masculino	4 (67%)	12 (80%)	16 (76%)
Femenino	2 (33%)	3 (20%)	5 (24%)
PS Karnofsky			
70%	0	2 (13%)	2 (10%)
90%	1 (17%)	4 (27%)	5 (24%)
100%	5 (83%)	9 (60%)	14 (67%)
Tratamiento adyuvante previo			
No	5 (83%)	11 (73%)	16 (76%)
Sí	1 (17%)	4 (27%)	5 (24%)
Nº de lugares de metástasis			
1	3 (50%)	7 (47%)	10 (48%)
2	3 (50%)	6 (40%)	9 (43%)
3		1 (7%)	1 (5%)
>3		1 (7%)	1 (5%)

5-FU, 5-fluorouracilo; PS, performance status



### Determinación de la dosis y seguridad

Ninguno de los seis pacientes en el grupo de dosis baja de 5-FU y tres (20%) pacientes en el grupo de dosis alta de 5-FU manifestaron una TLD (dos pacientes con diarrea de grado 3 y un paciente con diarrea de grado 4) durante el primer ciclo de 7 semanas del estudio (Tabla 2). Por consiguiente, no se había alcanzado la frecuencia predefinida de TLDs (más de dos de seis pacientes) en ninguno de los dos grupos de dosis baja o alta de 5-FU.

No se hicieron reducciones de la dosis de cetuximab pero se presentaron cuatro instancias de tratamiento de cetuximab suspendido en el grupo de dosis alta de 5-FU y uno en el grupo de dosis baja de 5-FU durante el primer ciclo, 3 a causa de acné severo y reacción cutánea, 2 por diarrea causada por la quimioterapia (Tabla 3).

Resultó necesaria una reducción en la dosis de la quimioterapia (5-FU o irinotecan) durante el primer ciclo de tratamiento para 7 de los 14 pacientes evaluables en el grupo de dosis alta de 5-FU, y un paciente en el grupo de dosis

baja de 5-FU (Tabla 3). Además, se suspendió la administración de quimioterapia en 10 pacientes en el grupo de dosis alta de 5-FU y en un paciente en el grupo de dosis baja durante el primer ciclo de tratamiento (Tabla 3). Aunque algunos pacientes del grupo de dosis alta de 5-FU no cumplieron los criterios formales predefinidos para la TLD, la combinación de las suspensiones del tratamiento relacionadas con la toxicidad y las reducciones de las dosis dieron como resultado intensidades de dosis sustancialmente más bajas que las planificadas en el protocolo y resultaron aún más bajas que las intensidades de dosis recibidas por el grupo de dosis baja de 5-FU. Siete de los 14 pacientes en el grupo de dosis alta recibieron  $\leq 80\%$  de las dosis de quimioterapia planificadas durante el primer ciclo (Tabla 3). En consecuencia, se recomienda el régimen de dosis baja de 5-FU para usar en futuros estudios.

Los efectos adversos observados y su intensidad para el estudio completo fueron los esperados (Tabla 4). Los efectos informados más

**Tabla 2.** Incidencia de los efectos adversos durante el primer ciclo

Efectos Adversos	Número de pacientes en cada categoría					
	5-FU 1500 mg/m <sup>2</sup> (n=6)			5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> (n=15)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Erupción similar al acné	6 (100%)	1 (17%)	0	15 (100%)	2 (13%)	0
Astenia	4 (67%)	0	0	6 (40%)	0	0
Eventos cardiovasculares <sup>a</sup>	0	0	0	2 (13%)	1 (7%)	0
Diarrea	4 (67%)	0	0	13 (87%)	3 <sup>b</sup> (20%)	1 (7%)
Hipersensibilidad	2 (33%)	0	0	2 (13%)	0	0
Infección	1 (17%)	0	0	1 (7%)	0	0
Leucopenia	0	0	0	1 (7%)	0	0
Mucositis/estomatitis	1 (17%)	0	0	8 (53%)	0	0
Náuseas/vómitos	5 (83%)	0	0	6 (40%)	0	0

a Incluye arritmia, insuficiencia cardíaca, hemorragia y tromboembolismo, solamente

b Un evento debido a error de dosis y no considerado como toxicidad limitante de la dosis de acuerdo con el investigador.  
5-FU, 5-fluorouracilo



**Tabla 3.** Modificaciones del tratamiento durante el primer ciclo

	Quimioterapia		Cetuximab	
	5-FU, dosis baja (n=6)	5-FU, dosis alta (n=14)*	5-FU, dosis baja (n=6)	5-FU, dosis alta (n=14)*
Intensidad de la dosis 80%	0	7 (50%)	0	0
Suspensión de la dosis	1 (17%)	10 (71%)	1 (17%)	4 (29%)
Reducciones de dosis	1 (17%)	7 (50%)	0	0

Dosis baja de 5-FU, 5-fluorouracilo a 1500 mg/m<sup>2</sup>; Dosis alta de 5-FU, 5-fluorouracilo a 2000 mg/m<sup>2</sup>

a Un paciente en el grupo de 2000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU no fue incluido en el análisis de determinación de dosis porque discontinuó prematuramente el tratamiento a causa de AE.

comunes fueron: erupción similar al acné (100%), diarrea (95%), náuseas/vómitos (81%) y astenia (76%). Se observó leucopenia en un tercio de los pacientes en el grupo de dosis alta de 5-FU, pero sólo uno de estos casos fue considerado severo (grado 3).

De los efectos adversos más comunes (Tabla 4), los clasificados como grado 3 o 4 fueron:

erupción similar al acné (38%), diarrea (29%), efectos cardiovasculares (20%) y náuseas y vómitos (5%). La mayoría de ellos fueron de grado 3, mientras que los de grado 4 fueron informados sólo como incidencias simples: cada uno para erupción similar al acné y diarrea. Los análisis de laboratorio revelaron un caso de linfopenia de grado 3. El número relati-

**Tabla 4.** Incidencia de los efectos adversos observados por paciente durante el estudio

Efectos Adversos	Número de pacientes en cada categoría					
	5-FU 1500 mg/m <sup>2</sup> (n=6)			5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> (n=15)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Erupción similar al acné	6 (100%)	3 (50%)	0	15 (100%)	4 (27%)	1 (7%)
Astenia	6 (100%)	0	0	10 (67%)	0	0
Eventos cardiovasculares <sup>a</sup>	0	0	0	5 (33%)	3 (20%)	0
Diarrea	6 (100%)	0	0	14 (93%)	5 (33%)	1 (7%)
Hipersensibilidad	2 (33%)	0	0	2 (13%)	0	0
Infección	5 (83%)	0	0	2 (13%)	0	0
Leucopenia	0	0	0	5 (33%)	1 (7%)	0
Mucositis/estomatitis	3 (50%)	0	0	13 (87%)	0	0
Náuseas/vómitos	6 (100%)	0	0	11 (73%)	1 (7%)	0

a Incluye arritmia, insuficiencia cardiaca, hemorragia y tromboembolismo, solamente. 5-FU, 5-fluorouracilo



vamente bajo de pacientes en el grupo de dosis baja de 5-FU (n=6) imposibilita la significativa comparación intergrupar de los datos de seguridad. Los 21 pacientes presentaron al menos un efecto adverso relacionado con el tratamiento de cetuximab. Se observaron efectos adversos graves en cinco pacientes (24%), 3 de los cuales (14%) fueron relacionados con cetuximab y 16 pacientes (76%) presentaron por lo menos un efecto adverso que fue clasificado como un acontecimiento tóxico de grado 3/4 [13 de los cuales (62%) estuvieron relacionados con cetuximab]. En general, cuatro pacientes presentaron un efecto adverso que provocó el retiro del tratamiento de estudio: baja dosis, dos pacientes pararon como resultado de toxicidad cutánea más fatiga; dosis alta, el retiro de un paciente se debió a un absceso inguinal y otro paciente paró debido a diarrea más náuseas/vómitos, a pesar de la medicación concomitante. El régimen fue bien tolerado con seis (29%) y 12 (57%) pacientes con efectos adversos que condujo a la reducción de dosis de cetuximab o suspensión, respectivamente. Ningún paciente murió durante el período de estudio, incluyendo los 30 días después de la discontinuidad del tratamiento.

#### Análisis farmacocinético

Los perfiles de concentración-tiempo para cetuximab obtenidos en las semanas 1 y 4 fueron efectivamente los mismos para los grupos de dosis alta y baja de 5-FU (Figura 1A, B). La PK de cetuximab fue estable y no se alteró desde la primera a la cuarta semana de dosificación (Figura 1C). Los parámetros derivados de PK fueron similares para los dos grupos de tratamiento (Tabla 5). Los valores medios para el volumen de distribución concordaron con la distribución de cetuximab en el espacio vascular. La similitud de los resultados de PK para los grupos de dosis alta y baja de 5-FU indicó que la variación de dosis de 5-FU tuvo un efecto poco apreciable sobre la PK de cetuximab (Figura 1A, B). Además, las mediciones de PK de este estudio fueron comparables a los resul-

tados de un estudio anterior en el que los pacientes recibieron cetuximab solo o en combinación con irinotecan.<sup>22</sup>

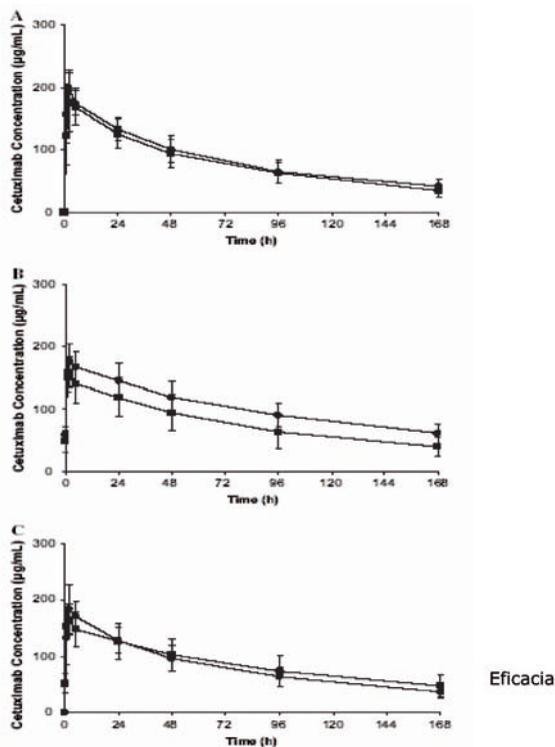
#### Eficacia

Los 21 pacientes fueron evaluables para eficacia. Dos pacientes, uno de cada uno de los

**Tabla 5.** Farmacocinética de cetuximab (en combinación con irinotecan y 5-fluorouracilo/ácido folínico) en las semanas 1 y 4

Farmacocinética parámetro	Semana	5-FU 1500	5-FU 2000
		mg/m <sup>2</sup> (n= 6)	mg/m <sup>2</sup> (n= 15, semana 1 n= 13, semana 4)
		Media ± SD	Media ± SD
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1	202 ± 27	187 ± 32
	4	183 ± 22	163 ± 22
t <sub>max</sub> (h)	1	2,2 ± 1,0	2,9 ± 1,8
	4	1,9 ± 0,4	2,0 ± 1,0
AUC <sub>0-t</sub> (µg/ml)	1	14145 ± 2921	13335 ± 3031
	4	17342 ± 3420	12959 ± 3824
t <sub>1/2</sub> (h)	1	89 ± 20	84 ± 12
	4	122 ± 18	97 ± 20
V <sub>ss</sub> (L)	1	4,74 ± 0,70	5,24 ± 1,23
	4	4,66 ± 0,86	5,53 ± 2,70
CL (L/h)	1	0,039 ± 0,008	0,046 ± 0,013
	4	0,027 ± 0,006	0,041 ± 0,021

5-FU, 5-fluorouracilo; SD, desviación estándar; C<sub>max</sub>, concentración máxima; t<sub>max</sub>, tiempo para la concentración máxima; AUC<sub>0-t</sub>, área por debajo de la curva desde cero hasta el tiempo de la última muestra; t<sub>1/2</sub>, vida media de eliminación terminal; V<sub>ss</sub>, volumen de distribución a estado estable; CL, clearance de sangre del plasma.



**Figura 1.** Perfiles medios (SD) de concentración de cetuximab-tiempo en las semanas 1 y 4. Los datos muestran las concentraciones medias séricas de cetuximab con desviaciones estándar (SD), al momento después de la dosis. Dosis baja de 5-FU (●) versus dosis alta de 5-FU (■) en la primera semana (A) y cuarta semana (B) de un ciclo de 7 semanas. (C) comparación de dosis a la semana 1 (■) y semana 4 (●) para todos los pacientes.

grupos de dosis, mostraron una respuesta completa al tratamiento. Además, tres pacientes en el grupo de dosis baja de 5-FU y nueve pacientes en el grupo de dosis alta de 5-FU obtuvieron una respuesta parcial (Tabla 6). En total, se observaron respuestas objetivas en 14 de los 21 pacientes (67%; IC 95%: 47% - 87%). Solamente un paciente (5%), que fue tratado con 2000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, presentó enfermedad progresiva durante el primer ciclo. Al final del período de estudio, 5 de los 21 pacientes presentaron progresión del tumor. El tiempo medio a la progresión fue de 9,9 meses [límite de confianza (CL) 95% inferior 7,9, CL 95% superior no alcanzado], censurado para 15

**Tabla 6.** Respuesta confirmada (población ITT)

Mejor respuesta	Número de pacientes en cada categoría (proporción intervalo de confianza 95%)		
	5-FU 1500 mg/m <sup>2</sup> (n= 6)	5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> (n= 15)	Todos los pacientes (n= 21)
Respuesta completa	1	1	2
Respuesta parcial	3	9	12
Respuesta global	4	10	14 (67%; 47%-87%)
Enfermedad estable	2	4	6 (29%; 9,2%-48%)
Enfermedad progresiva	0	1	1 (5%; 0%-14%)

5-FU, 5-fluorouracilo

pacientes que pararon el estudio sin PD. El pequeño número de pacientes no permitió comparaciones entre los grupos de tratamiento, pero la diferencia entre estos dos grupos de dosis resultó pequeña (Tabla 6). El tiempo de supervivencia medio fue de 33 meses (CL inferior 20, CL superior no alcanzado) y nueve pacientes estaban aún vivos en enero de 2005. Durante el estudio, cuatro pacientes presentaron lesiones que podían operarse y se sometieron a resección de las metástasis de hígado. A un quinto paciente, que presentó un tumor primario rectal operable y metástasis de hígado no operable al comienzo del estudio, se le ofreció cirugía después de que la metástasis de hígado tuvo una respuesta importante. Las biopsias de la mucosa rectal en la región, donde estaba anteriormente ubicado el tumor primario, sugirieron una remisión patológica



completa del tumor primario. Sin embargo, el paciente rechazó toda operación y se discontinuó el tratamiento después de un período relativamente extenso (12 ciclos). Dos meses más tarde se observó progresión de la enfermedad y se reintrodujo el tratamiento con cetuximab /irinotecan /5-FU/AF, lo que dio como resultado una respuesta clínica completa de las metástasis del hígado después de tres ciclos de tratamiento. El paciente continuó recibiendo cetuximab como monodroga cada 2 semanas, durante 6 meses, sin otra progresión.

## DISCUSIÓN

El anticuerpo anti-EGFR cetuximab es activo en pacientes con CCR e induce respuestas objetivas en el 23% de los pacientes cuyo tratamiento con irinotecan haya fracasado cuando se lo combina con cetuximab.<sup>19</sup> Los efectos sinérgicos de cetuximab y del régimen que contiene irinotecan proporcionaron una base lógica para que se investigue dicho régimen como un tratamiento de primera línea en el CCR. Irinotecan y 5-FU/AF en infusión (AIO) constituye uno de los regímenes más activos en el tratamiento de primera línea del CCR metastásico induciendo una tasa de respuesta del 62% y otorgando una mediana de supervivencia global de >20 meses, en un ensayo aleatorio EORTC.<sup>6</sup> En el presente estudio se propone que el máximo efecto sinérgico se obtendría mediante la administración semanal de la quimioterapia con el anticuerpo, aunque no se sabe si tal esquema será bien tolerado.

De acuerdo con los datos clínicos al comienzo del estudio, solamente los pacientes con tumores detectables con expresión de EGFR fueron reclutados en este ensayo. Ahora, los primeros resultados en los pacientes con tumores de EGFR no detectable sugieren que cetuximab es activo aunque el EGFR sea o no detectado mediante inmunohistoquímica.<sup>23,24</sup>

No se alcanzó el número de TLDs predefinido, lo cual indicó que cetuximab podía ser agrega-

do de forma segura al régimen de quimioterapia a una dosis baja de 5-FU (1500 mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, cuando se aumentaba la dosis de 5-FU a 2000 mg/m<sup>2</sup>, se hallaba una inaceptable alta incidencia de diarrea. Durante el estudio completo 40% de los pacientes que recibieron 2000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU presentaron diarrea de grado  $\geq 3$ , que es una incidencia notablemente más alta que la observada en el recientemente completado ensayo EORTC (24% con irinotecan más AF/5-FU a una dosis de 2000 mg/m<sup>2</sup>).<sup>6</sup> Además, la toxicidad de cetuximab y la combinación de quimioterapia dio como resultado frecuentes reducciones de la dosis y suspensiones del tratamiento (Tabla 3). En consecuencia, 50% de los pacientes en el grupo de la dosis alta recibió menos del 80% de la intensidad de la dosis pensada durante el primer ciclo, lo cual fue incluso menos que la dosis actualmente suministrada en el grupo de dosis baja. Es por esta razón que recomendamos la dosis más baja de 5-FU, la de 1500 mg/m<sup>2</sup>, para estudios futuros.

En el análisis farmacocinético, las propiedades PK de cetuximab no se vieron afectadas por la coadministración de 5-FU en las dos dosis diferentes. Además, no hubo cambio en los parámetros PK con la prolongación de las dosis (comparación entre las semanas 1 y 4: Figura 1C). En un estudio anterior, la C<sub>max</sub> de cetuximab fue estimada a 153 µg/ml (cetuximab monodroga) y 162 µg/ml (cetuximab combinado con irinotecan), con valores del AUC<sub>0-t</sub> de 13039 µg/ml y 14923 µg/ml, respectivamente.<sup>22</sup> Estos valores se asemejan a los datos del presente estudio. No se observaron cambios en el valor del t<sub>1/2</sub>, ni entre los grupos ni entre los tiempos, indicando que no hubo acumulación de cetuximab. Por lo tanto, no resulta probable que haya interacción de drogas en términos de metabolismo o eliminación.

Al contrario de los inhibidores de tirosina kinasa del EGFR, tales como gefitinib, que inducen diarrea de forma dosis-dependiente cuando se lo utiliza como monodroga,<sup>25,26</sup> la diarrea de grado  $\geq 3$  es un efecto poco común con cetuxi-



mab monodroga y ocurre en alrededor del 2% de los casos.<sup>19,20</sup> Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que la combinación de cetuximab con la quimioterapia aumente apenas el porcentaje de diarrea. Además de los hallazgos de nuestro estudio, una investigación de cetuximab en combinación con el régimen de IFL (irinotecan, AF y 5-FU en bolo) también informó una alta incidencia de diarrea y recomendó una dosis más baja de quimioterapia debido al gran número de reducciones de las dosis.<sup>27</sup> Por comparación, no se requirió reducción de la dosis de quimioterapia cuando cetuximab era combinado con el esquema simplificado bisemanal FOLFIRI (5-FU, AF, irinotecan)<sup>28</sup> o el régimen bisemanal FOLFOX4 (5-FU, AF, oxaliplatino).<sup>29</sup> En combinación con FOLFIRI, ni la diarrea de grado 3/4 (14%) ni la leucopenia de grado 3/4 (19%) fueron más frecuentes cuando se las comparaba con los datos de los estudios aleatorios.<sup>9</sup> Estas diferencias pueden ser explicadas por el hecho de que los regímenes simplificados FOLFIRI y FOLFOX4 son, en todo caso, asociados con una frecuencia menor de diarrea de grado 3/4 (14%<sup>9</sup> y 12%<sup>1</sup>) que IFL (23%<sup>4</sup>) o irinotecan/ 5-FU /AF (AIO) (29%<sup>6</sup>).

Uno de los puntos de tolerabilidad asociado con las terapias dirigidas al EGFR es la aparición de erupción similar al acné. Globalmente, observamos toxicidad cutánea de grado  $\geq 3$  en el 38% de los pacientes (Tabla 4), que es mayor que el informado con cetuximab en los últimos estudios (7%, 12,7% y 17,6%).<sup>19,20</sup> Este es probablemente un efecto de la mayor duración de tratamiento en nuestro ensayo (24 y 28 semanas en los grupos de dosis alta y baja, respectivamente) comparado con estudios anteriores de tumores más avanzados, donde se observó progresión del tumor (una variable para el cese del tratamiento) después de una mediana de tiempo de 6 y 17 semanas con cetuximab monodroga o la terapia combinada, respectivamente.<sup>19</sup> Durante el primer ciclo de 7 semanas del presente estudio, se observó toxicidad cutánea de grado  $\geq 3$  en solamente el 14% de

los pacientes (3 de 21, Tabla 2), que coincide con los períodos más cortos de tratamiento del estudio previo. El bajo número de pacientes en este estudio no permitió una examinación de la relación entre supervivencia o tasa de respuesta y la incidencia de la toxicidad cutánea.

Como con todos los tratamientos basados en un anticuerpo, existe un bajo riesgo de reacción alérgica y con cetuximab las incidencias globales informadas oscilaron desde el 2% al 4%, con la necesaria discontinuidad del tratamiento en los casos graves.<sup>19,20,30</sup> No se observaron en este estudio, casos de reacciones alérgicas o hipersensibilidad de grado  $\geq 3$  que obligaran a la discontinuidad del tratamiento con cetuximab.

La eficacia del tratamiento con cetuximab e irinotecan /5-FU /AF en infusión (AIO) resulta promisoriosa, con una tasa de respuesta global en este ensayo del 67% (Tabla 6). Aunque los datos presentados provienen de un estudio relativamente pequeño de fase I/II, y los pacientes tuvieron un estado de rendimiento favorable, la tasa de respuesta sugiere que la adición de cetuximab podría mejorar la eficacia por encima del 62% (RC + RP), informado en un estudio reciente de fase III para el régimen AIO basado en irinotecan.<sup>6</sup> Se informaron tasas preliminares de respuesta, no confirmadas y más elevadas, de hasta 81%, en pacientes con CCR cuando cetuximab es agregado al régimen FOLFOX4<sup>29</sup> o a un esquema simplificado de FOLFIRI.<sup>28</sup> Además, aunque los pacientes con CCRm extendido fueron incluidos en nuestro ensayo (los pacientes no eran excluidos si tenían metástasis en otros lugares que no fuera el hígado), cuatro pacientes fueron sometidos a una cirugía secundaria de sus metástasis en hígado. Esto ilustra el potencial de la combinación de cetuximab más irinotecan/5-FU /AF (AIO) para inducir una respuesta: esto resulta especialmente importante en este subgrupo de pacientes con metástasis en hígado, no operables. Además, la mediana del tiempo para la progresión del tumor de 9,9 meses observada aquí con la inclusión de cetuximab, indica que



este régimen podría extender el período libre de enfermedad por encima de los 8,5 meses informados para irinotecan y el régimen quimioterapéutico AIO.<sup>6</sup>

Este estudio demostró que cetuximab en combinación con irinotecan y 5-FU (1500 mg/m<sup>2</sup>) /AF en infusión resulta un régimen viable y bien tolerado. Con la limitación de una muestra pequeña, observamos una actividad promisoriosa para la combinación del anticuerpo anti-EGFR cetuximab con irinotecan (5-FU /AF en infusión (AIO). También basados en los resultados promisorios de este estudio, se ha iniciado un programa de fase III que investiga el agregado de cetuximab a irinotecan más 5-FU /AF en infusión (estudio CRYSTAL).

## RECONOCIMIENTOS

Este estudio fue patrocinado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. Los datos preliminares de este estudio han sido presentados previamente en forma de circular en ASCO 2002, ESMO 2002, AACR-NCA-EORTC 2002 y ASCO-GI 2004.

Correspondencia a: Dr. C.-H. Köhne, Klinikum Oldenburg gGmbH, Departamento de Oncología y Hematología, Dr. Eden-Strasse 10, 26133 Oldenburg, Alemania. Correo electrónico: onkologie@klinikum-oldenburg.de

## REFERENCIAS

1. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
2. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
5. Grothey A, Deschler B, Kroening H et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/ FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 129a.
6. Köhne CH, Van Cutsem E, Wils J et al. Phase III study of weekly high-dose infusional 5-fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. EORTC Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856-4865.
7. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group [see comments]. *Br Med J* 2000; 321: 531-535.
8. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
9. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
10. Folprecht G, Köhne CH. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology* 2004; 66: 1-17.
11. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S9-15.
12. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-2799.
13. Feng RL, Wild R, Dong H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ERBITUX (cetuximab), an anti-epidermal growth factor receptor antibody, in nude mice bearing the GEO human colon carcinoma xenograft. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 173.
14. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonu-



- cleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3739-3747.
15. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257-265.
16. Prewett M, Hooper AT, Bassi R et al. Growth inhibition of human colorectal carcinoma xenografts by anti-EGF receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with 5-fluorouracil or irinotecan. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42: 287.
17. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R et al. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 994-1003.
18. Prewett M, Hooper AT, Bassi R et al. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with irinotecan (CPT-11), 5-FU, and leucovorin against human colorectal carcinoma xenografts. *Eur J Cancer* 2002; 38 (S7) (Abstr 501).
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
20. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208.
21. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
22. Nolting A, Delbado C, Pierga JY et al. A study to investigate the potential for a drug/drug interaction between cetuximab (Erbix) and irinotecan in patients with epidermal growth factor receptor-positive advanced solid tumors. AAPS annual meeting, 26-30 October 2003, Salt Lake City, UT, USA. *AAPS PharmSci* 2003; 5: 3381.
23. Pippas AW, Lenz H-J, Mirtsching B et al. Analysis of EGFR status in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab nonotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; Abstr 3595.
24. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-1810.
25. Ranson M, Hammond LA, Ferry D et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2240-2250.
26. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
27. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle M et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 135a.
28. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL et al. Cetuximab+FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: Abstr 3513.
29. Tabernero J, Van Cutsem E, Sastre J et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: Abstr 3512.
30. Badarinarath S, Mitchell EP, Jennis A et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): preliminary safety analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 3531.



# Sunitinib, una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento del cáncer. Actualizaciones ASCO 2006

Dra. Adriana Foltan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Asesora Médica, Gerente de Información Médica Pfizer S.R.L

## INTRODUCCIÓN

El área de la Oncología se encuentra en constante evolución y búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, que complementen y/o sustituyan a los tratamientos convencionales. Con este propósito, en los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas dirigidas contra blancos moleculares específicos.

En este contexto, se ha observado que los receptores tirosina cinasa se encuentran relacionados a numerosos mecanismos del desarrollo tumoral, su activación dispara procesos intracelulares implicados en la proliferación celular, supervivencia/apoptosis, motilidad, adhesión e invasión celular. Por este motivo, la modulación de la actividad de dichos receptores se ha convertido en la actualidad en una importante estrategia terapéutica en el tratamiento del cáncer.

El malato de sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina cinasa (RTKs). Su mecanismo de acción consiste en la inhibición competitiva del ATP, impidiendo la actividad catalítica de un grupo de receptores tirosina cinasa, algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer (Tabla 1).

El sunitinib se presenta en cápsulas de administración oral. Alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 6 a 12 horas posteriores a la administración. Los alimentos no interfieren con la biodisponibilidad del sunitinib, por lo que el compuesto puede ser administrado junto a las comidas. Sunitinib

**Tabla 1.** Receptores tirosina cinasa inhibidos por sunitinib\*

Denominación	Sigla en inglés y subtipos
Receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFRa y PDGFRb
Receptores del factor de crecimiento endotelial vascular	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3
Receptor del factor de células madre (SCF)	KIT
Receptor tirosina cinasa-3 tipo fms	FLT3
Receptor de los factores estimulantes de colonias tipo 1	CSF-1R
Receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales	RET

\*La inhibición por parte de sunitinib de la actividad de estos RTKs se ha demostrado en ensayos celulares, bioquímicos y de proliferación celular. El metabolito principal presentó una potencia similar al sunitinib.

se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, para producir su metabolito activo principal, el cual es posteriormente metabolizado por la enzima CYP3A4. La principal vía de eliminación es a través de las heces. En un estudio de equilibrio de masa realizado con sunitinib [<sup>14</sup>C] en humanos, el 61% de la dosis fue eliminada en las heces, la eliminación renal fue del 16%. Las vidas medias terminales del sunitinib y su metabolito activo principal son de aproximadamente 40 a 60 horas y 80 a 110 horas, respectivamente. Las concentraciones de sunitinib en el estado estable y de su metabolito activo principal se alcanzan dentro de los 10 a 14 días. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de sunitinib o del metabolito activo principal con la administración diaria reiterada o con los ciclos reiterados en los regímenes de dosis evaluados en los ensayos clínicos.

### SUNITINIB EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Se estima que durante el 2006 la incidencia de cáncer renal en los Estados Unidos accederá a 38.890 casos, estimándose un número de muertes por dicha enfermedad de 12.840 casos durante el mismo período. Durante el 2002 se informaron 208.480 nuevos casos de

cáncer renal a nivel mundial. El cáncer de riñón representa el 3% de los tumores malignos del adulto. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentará enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y un 25-50% de los pacientes nefrectomizados por enfermedad localizada, eventualmente desarrollará metástasis.

El tratamiento del cáncer renal fue considerado una necesidad médica insatisfecha debido a las bajas tasas de respuesta observadas con los tratamientos convencionales. Las citoquinas, consideradas previamente como la terapia estándar de primera línea, han demostrado tasas de respuesta de tan sólo el 6 al 20%. Del mismo modo, los eventos adversos relacionados al tratamiento limitan su uso. En segunda línea, luego del fracaso a un tratamiento previo con citoquinas, las tasas de respuesta observadas con interferón  $\alpha$  o interleuquina-2 han sido aún menores, 2 y 4,8 % respectivamente, de acuerdo a lo observado en el estudio CRECY (the Cancer Renal Cytokines trial). Los tratamientos combinados (interferón e interleuquina-2) no han demostrado beneficios significativos en la sobrevida global, habiéndose informado con los mismos una toxicidad mayor a la reportada con cada una de las drogas como monoterapia. Con la quimioterapia convencional, se han informado tasas de respuesta del 4-6%. Del mismo modo, se ha descrito que las lesiones metastásicas suelen ser



altamente resistentes a la quimioterapia convencional, la radioterapia o la terapia hormonal. Debido a todo lo expresado, en los últimos tiempos se han desarrollado nuevos tratamientos dirigidos a blancos moleculares. En el contexto del cáncer renal, se ha sugerido que una mutación en el gen de von Hippel-Lindau (VHL) juega un papel de crucial importancia en la fisiopatología de ese tumor. El VHL es un gen supresor tumoral cuya inactivación da por resultado una acumulación del factor inducible por hipoxia (HIF). Generalmente, el HIF se acumula en condiciones de bajo tenor de oxígeno y provoca la transcripción de una cantidad de genes, entre ellos los que controlan la captación y la metabolización de la glucosa (transportador de glucosa Glut 1), la angiogénesis (VEGF), la eritropoyesis (eritropoyetina) y la mitogénesis (PDGF-B). En el cáncer renal es

habitual observar una la acumulación en exceso de HIF1-a, así como de sus objetivos consecutivos. Como resultado de ello, las estrategias terapéuticas dirigidas a las vías VEGF-VEGFR y PDGF-PDGFR constituyen objetivos terapéuticos lógicos del cáncer renal.

### ENSAYOS CLÍNICOS CON SUNITINIB EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del sunitinib en el contexto del carcinoma de células renales, se han conducido dos ensayos clínicos de fase II y un ensayo clínico de fase III; el diseño y los resultados se resumen en la tabla 2.

Debido a las tasas de respuesta observadas en

**Tabla 2.** Estudios clínicos de sunitinib en el tratamiento del cáncer renal

FASE	N° pacientes	Diseño y pacientes	Sobrevida libre de progresión / tiempo a la progresión tumoral (mediana)	Sobrevida global (mediana)	Enfermedad estable > 3 meses	Tasa de respuesta objetiva
II	63	Abierto, rama única, mRCC <sup>(+)</sup> 2° línea luego de fracaso a citoquinas	8,7 meses*	16,4 meses	27%	40 % <sup>++</sup>
II	105	Abierto, rama única, mRCC <sup>(+)</sup> (células claras) 2° línea luego de fracaso a citoquinas	8,3 meses**	Aún no alcanzada	29%	34% <sup>***</sup>
III +	750	Randomizado controlado con interferón alfa, mRCC <sup>(+)</sup> (células claras) 1° línea	11 meses**	Aún no alcanzada	No disponible	31% <sup>***</sup>

\* Tiempo a la progresión tumoral \*\* Sobrevida libre de progresión tumoral

\*\*\* Determinada por un grupo de revisión independiente ++ Determinada por los investigadores

+ Datos presentados en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2006.

(+) Carcinoma de células renales metastásico.



los estudios clínicos con sunitinib y a la duración de las mismas, su uso en el tratamiento del cáncer renal avanzado ha sido aprobado por la FDA en los Estados Unidos y la ANMAT en la Argentina. Asimismo, la molécula ha sido incorporada a las guías oncológicas internacionales del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como una de las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer renal en primera y segunda línea.

En la última reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica se recomendó el uso de sunitinib como el agente estándar de referencia para el tratamiento en primera línea del carcinoma de células renales metastásico.

### **SUNITINIB EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL**

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) representan aproximadamente el 1% de todos los tumores gastrointestinales. En Estados Unidos se ha informado una incidencia de 0,68 casos por 100.000 habitantes.

En la fisiopatología de éstos tumores, las mutaciones del KIT, un receptor tirosina cinasa, juegan un papel de importancia crítica. Asimismo, alteraciones en este receptor han sido implicadas en el origen de otros tipos de cáncer. Dado que en el 90% de los GISTs se observan mutaciones de los c-kit, los tratamientos dirigidos a dichos receptores son particularmente relevantes. Por otra parte, aproximadamente un 5-7 % de los pacientes con GIST presentan mutaciones a nivel del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas de tipo  $\alpha$  (PDGFR  $\alpha$ ). Se ha postulado que ambas mutaciones son mutuamente excluyentes. El tratamiento actualmente disponible para el GIST irreseccable o metastásico es el imatinib, al cual aproximadamente un 5-20% de los pacientes presenta resistencia primaria. Por otro lado, más de un 40% de los pacientes que responden inicialmente al imatinib desarrollan

resistencia secundaria, al cabo de 25 meses de tratamiento, en promedio. La tasa de discontinuación del tratamiento debido a intolerancia al imatinib es del 8%, aproximadamente. El sunitinib, un inhibidor de tirosina cinasa con diferentes blancos moleculares, ha recibido la aprobación por parte de la ANMAT, la FDA y la EMEA para el tratamiento en segunda línea de los tumores del estroma gastrointestinal, luego de la aparición de resistencia o intolerancia al imatinib.

### **ENSAYOS CLÍNICOS DE SUNITINIB EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL**

En la última reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica se presentaron los datos actualizados de un estudio de fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluaron la eficacia y seguridad del sunitinib en el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, luego del fracaso a un tratamiento previo con imatinib (intolerancia o resistencia al mismo).

Debido a los resultados observados en la rama de tratamiento activo con sunitinib, se rompió el ciego y se ofreció a todos los pacientes inicialmente asignados a la rama placebo la posibilidad de continuar el tratamiento en la rama activa del estudio. Los parámetros de eficacia de dicho estudio se resumen en la tabla 3. En la última reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, se presentaron datos adicionales del presente estudio, entre ellos la tasa de enfermedad estable > 22 semanas, habiendo sido con sunitinib del 17,4%, y en la rama placebo del 1,9%. Del mismo modo, durante el período doble-cego del estudio, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a favor del grupo en tratamiento con sunitinib. En cuanto a los parámetros de calidad de vida, se ha informado una mayor tendencia al alivio del dolor en la rama



sunitinib en comparación con la rama placebo. Los autores concluyeron que el sunitinib prolongó en forma significativa el tiempo a la progresión tumoral y la sobrevida global en pacientes con GIST que habían fracasado a un tratamiento previo con imatinib debido a resistencia o intolerancia. La inhibición multitarget de la tirosina cinasa ha demostrado un beneficio clínico adicional en pacientes que habían presentado resistencia a un tratamiento previo con un inhibidor de cinasa diferente.

### USO EN OTROS TUMORES SÓLIDOS

El sunitinib está siendo evaluado en otros tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP), cáncer de próstata, cáncer de páncreas, tumores neuroendócrinos y cáncer colo-

rectal. Se cuenta con datos preliminares de eficacia de un estudio de fase II en cáncer de mama metastásico en mujeres que habían fracasado previamente a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o taxanos (segunda línea), habiéndose observado con sunitinib una tasa de respuesta parcial del 14%. En cuanto al cáncer de pulmón, en ASCO 2006 se presentaron datos preliminares de un estudio de fase II de sunitinib en pacientes con CPCNP avanzado, previamente tratados con 1-2 regímenes de quimioterapia, habiéndose informado al momento una tasa de respuesta parcial del 9,5%.

Se requieren mayores estudios para evaluar el rol que podría tener el sunitinib en el tratamiento de estos tumores sólidos. Al momento, el sunitinib sólo se encuentra aprobado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal, en segunda línea luego del fracaso

**Tabla 3.** Sunitinib en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal.

Parámetros de eficacia	Estudio A			
	Sunitinib (N = 207)	Placebo (N = 105)	Valor-P (test log-rank)	HR (95% IC)
Tiempo a la progresión <sup>a</sup> [mediana en semanas (95% IC)]	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	<0,0001*	0,33 (0,23-0,47)
Sobrevida libre de progresión <sup>b</sup> [mediana en semanas (95% IC)]	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	<0,0001*	0,33 (0,24-0,47)
Tasa de respuesta objetiva (RP) [%; (95% IC)]	6,8 (3,7-11,1)	0	0,006 <sup>c</sup>	

IC: Intervalo de confianza, HR=Relación de riesgo, RP=Respuesta parcial

\* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,0042 (Límite de detención O'Brien Fleming)

<sup>a</sup> Tiempo a partir de la randomización hasta la progresión; las muertes previas a la progresión documentada fueron censuradas al momento de la última evaluación radiográfica.

<sup>b</sup> Tiempo a partir de la randomización hasta la progresión o muerte debida a cualquier causa.

<sup>c</sup> Prueba chi-cuadrado de Pearson.



a un tratamiento con imatinib, y del carcinoma de células renales avanzado.

## FUENTES

- American Cancer Society; "Cancer Facts and Figures 2006." Atlanta: American Cancer Society; 2006; p1
- International Agency for Research on Cancer; GLOBOCAN 2002 Database: Summary Table by cancer. <http://www-dep.iarc.fr>; p1.
- American Journal of Gastroenterology; V.100; 2005; p 162.
- Motzer R.J. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (INF- $\alpha$ ) as first-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract LBA3. Plenary presentation. ASCO 2006.
- Kidney Cancer. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.2.2006. <http://www.nccn.org>
- Motzer R.J. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295: 2516- 2524
- Motzer RJ et al. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data. Expert Opin. Investig. Drugs (2006) 15 (5): 553-561.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16 - 24.
- Cohen HT and Mc Govern FJ. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2005; 353:2477-90
- Escudier B, et al., Cytokines in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is It Useful to Switch to Interleukin-2 or Interferon After Failure of a First Treatment? J Clin Oncol 1999; 17:2039-2043
- Schöffski P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. Ann Oncol. 2006 Jan 17;
- Sawaki A, Yamao K. Imatinib mesylate acts in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor by targeting KIT receptors: a review. Cancer Chemother Pharmacol 2004;54 (Suppl 1) S44 - S49.
- Gleevec US Prescribing Information. Novartis
- Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, et al. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. J Clin Oncol 2002;20(6):1692 - 1703.
- Shinomura Y., et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. J Gastroenterol 2005; 40:775-780
- Casali PJ et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. Oral presentation. Abstract 9513. ASCO 2006.
- Sutent® (malato de sunitinib) Documento local del producto.
- FDA Press Release: FDA Approves New Treatment for Gastrointestinal and Kidney Cancer.
- European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int/>
- Scrip world pharmaceutical news. Sutent wins kidney cancer crown at ASCO. <http://www.scripmag.com>
- Miller KD et al. Safety and efficacy of sunitinib malate (SU11248) as second line therapy in metastatic breast cancer (MBC) patients: preliminary results from a phase II study. ECCO 13 2005. poster 406.
- Socinski, MA et al. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a multicenter phase II trial. Abstract 7001. ASCO 2006.



# Tumores del estroma gastrointestinal. Nuestra experiencia

G. Streich, E. Batagelj, R. Santos, O. Lehmann

Servicio de Oncología  
Hospital Militar Central - Buenos Aires.

## RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST fueron originalmente catalogados como leiomioma, leiomioblastoma o leiomiosarcoma, debido a su similitud histológica. Con los avances de la biología molecular y la inmunohistoquímica se permitió diferenciarlos de otros tumores digestivos y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia. Asimismo estos progresos han alcanzado los aspectos terapéuticos, con el desarrollo de nuevas drogas que han significado un nuevo impacto dado su eficacia en el control de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

Representan un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimático (sarcoma) y se estiman en un 0,2% de los tumores gastrointestinales y al 20-30% de todos los sarcomas de partes blandas. Su incidencia es de 4-10 casos por millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en igual proporción con una media de edad que oscila entre los 55 y 65 años.

Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicados en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, teniendo como función un fundamental rol en la motilidad. Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana mutado con actividad tirosina-quinasa (c-kit) anormal, que define una proliferación celular no regulada.



## FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones del gen KIT se ubican en el cromosoma 4 (q 11-12) y originan al receptor c-kit anómalo, lo que conduce a expresión de proteínas con funciones nuevas y distintas. Estas mutaciones pueden afectar tanto el sitio enzimático como al dominio regulador fuera del sitio enzimático. El c-kit "mutante" tiene actividad tirosina -kinasa independiente de la estimulación proveniente de las stem cells, permitiendo la transducción de señales de proliferación celular no regulada. Estudios de biología molecular han mostrado que las mutaciones del gen KIT se ubican en el exón 9, 11, 13 o 17, siendo las que afectan el exón 11 las más prevalentes y más sensibles a la acción de drogas inhibitoras de tirosina-quinasa.

La expresión del receptor c-kit no sólo se encuentra en GIST y tejidos normales (cumpliendo funciones hematopoyéticas, gametogénicas y en melanogénesis) por cuanto se ha detectado en otras neoplasias que incluyen a la leucemia mieloide crónica y aguda, cáncer de células pequeñas de pulmón, melanoma, neuroblastoma, seminoma y cáncer de mama.

## HISTOLOGÍA

Aproximadamente 95% de los GIST son c-kit positivos, mientras que 60-70% son positivos para CD34; 30-40% son positivos para actina, 5% para proteína S100 y 1-2% positivos para desmina o queratina. La proteína quinasa C recientemente se ha descrito como marcador para GIST negativos a CD117.

Los GIST exhiben 3 patrones histológicos: fusiforme (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%). Los GIST c-kit negativos son más frecuentes de tipo epitelioides y se localizan en epiplón y mesenterio.

## FACTORES PRONÓSTICOS

El término "riesgo de comportamiento maligno"

se ha reemplazado por el catálogo de benigno o maligno.

El tamaño tumoral (> de 3 cm) y el grado de actividad mitótica (> 25 mitosis por campo de mayor aumento) representan los parámetros predictivos más aceptados para desarrollo de metástasis o recurrencia local.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cursan asintomáticos en etapas precoces. Depende de la ubicación la presentación clínica. Dolor, malestar abdominal difuso, hemorragia digestiva, masa abdominal, pérdida de peso, anorexia, náuseas y anemia se presentan.

La localización tumoral puede ser a cualquier nivel del tubo digestivo.

- estómago (50%)
- intestino delgado (25%)
- colon (10%)
- mesenterio (7%)
- esófago (5%)

## METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

TAC de abdomen c/cte EV  
Endoscopia digestiva alta  
Ecoendoscopia  
RNM de abdomen  
PET

## TRATAMIENTO

La cirugía es de elección en la enfermedad localizada.

El uso del imatinib es para los GIST irreseca- bles o metastásicos, aunque últimamente se lo utiliza en la neoadyuvancia para grandes tumores (no es estándar).

Actualmente la adyuvancia está discutida.



## MESILATO DE IMATINIB

En el año 2000 se trató el primer caso con imatinib en ensayo clínico y la FDA autorizó su uso en febrero de 2002.

Indicado en GIST irresecables o metastáticos. La dosis estándar es de 400mg día hasta progresión o intolerancia.

En nuestra experiencia, los pacientes diagnosticados se incluyeron a partir del año 2002. De ellos 7 eran de sexo masculino y 3 de sexo femenino con edades de 35-84 años con una media de 59.

GIST	Total de pacientes (n=10)
Localizados con resección quirúrgica	4
Neoadyuvancia a cirugía	1
Metastáticos	5

La dosis de imatinib fue de 400 mg/día sin requerir aumento de dosis en ninguno de los pacientes.

- El perfil de toxicidad al imatinib fue altamente aceptable, prevaleciendo el edema periorbitario.
- De 5 pacientes metastáticos se observó
  - Respuesta completa por imágenes (1)
  - Respuesta parcial por imágenes (3)
  - Respuesta clínica (1)

## LOCALIZACIÓN

- Gástrico: 60%
- Intestino delgado: 30%
- Colon: 10%

## Reunión de Consenso ESMO para manejo de GIST

- La resección completa tumoral con márgenes libres es lo estándar.
- Se inicia tratamiento con imatinib cuando hay confirmación de metástasis o recaída local.
- Si se desarrolla intolerancia o progresión se debe suspender imatinib.
- El criterio óptimo de respuesta está dado por la reducción del tumor, por la enfermedad estable, por la reducción de la densidad tumoral por TAC y por la menor actividad metabólica en el PET. (Annals of Oncology 2005;16(4):566-578)

## CONCLUSIONES

En nuestra experiencia el uso del imatinib mostró un aceptable perfil de toxicidad y con respuesta en todos los pacientes metastáticos, sostenida en uno de ellos por encima de los 4 años.

En un caso se observó respuesta completa al imatinib luego de recaída a la cirugía. Se necesitan todavía estudios prospectivos con mayor número de pacientes para evaluar la sobrevida global en los metastáticos.





## ACTUALIZADOR BIBLIOGRÁFICO

### Mejoría de la salud ósea en pacientes con cáncer de mama por la adición de bifosfonatos a letrozole: el programa Z-ZO-E-ZO-FAST

Matti S. Apro. IMO Genolier Cancer Center.

The Breast. Volumen15 Suplemento1 Feb 2006 -10-19

**Palabras clave:** agentes antiaromatasa; ácido zoledrónico; letrozole; pérdida ósea; cáncer de mama

Las mujeres con cáncer de mama a menudo presentan pérdida de la densidad mineral ósea por varios factores que incluyen la edad, estado posmenopáusico, o tratamiento con antagonistas de estrógenos que pueden incrementar este riesgo.

La pérdida de la densidad mineral ósea puede manifestarse por osteoporosis o por osteopenia.

El tratamiento más efectivo para la osteoporosis es la administración en etapas tempranas de la enfermedad cuando la incidencia de subsecuentes fracturas puede ser reducida.

La terapia adyuvante con tamoxifeno mejoró la sobrevivida libre de enfermedad.

Recientemente los agentes antiaromatasa como letrozole y anastrozole demostraron ser más efectivos y mejor tolerados en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama.

Letrozole fue recientemente aprobado para el

tratamiento adyuvante extendido cuando se completó los 5 años de tratamiento con tamoxifeno, pero la duración óptima aún no se estableció.

Es importante evaluar el riesgo de osteoporosis/osteopenia en tales pacientes.

El estudio ATAC que evaluó arimidex, tamoxifeno, solo o en combinación con una media de 68 meses confirman un alto grado de fracturas por 1000 mujeres-año con anastrozole comparado con tamoxifeno (22,6 versus 15,6).

En el estudio BIG 1-98 (Grupo Internacional de Mama), los pacientes tratados con letrozole experimentaron más fracturas óseas que las pacientes que recibieron tamoxifeno ( $p=0,0006$ ).

En el Estudio del Integruo Exemestane (IES), mujeres con cáncer de mama posmenopáusicas y libre de enfermedad en tratamiento con tamoxifeno por 2-3 años fueron randomizados a más tamoxifeno o a exemestane hasta completar 5 años de adyuvancia.

Los resultados a los 12 meses demuestran una reducción de la densidad mineral ósea (BMD) en columna y caderas significativamente menor con tamoxifeno comparado con exemestane.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la pérdida ósea asociada a los inhibidores de las aromatasas es una condición prevenible y tratable.

Las mujeres con cáncer de mama posmenopáusicas que reciben terapia adyuvante con AAA tienen alto riesgo de osteoporosis y se recomienda la realización de una densitometría basal.

El ácido zoledrónico (AZ) es un potente y efectivo bifosfonato. Un número de estudios actualmente evalúan el efecto de AZ intravenoso sobre la densidad mineral ósea en pacientes



sometidas a terapia hormonal por cáncer de mama.

El Estudio ABCSG 12 (Grupo de Estudio de Cáncer de Mama Australiano) evaluó el efecto del AZ sobre la densidad mineral ósea en 1250 mujeres premenopáusicas con receptores estrógenos positivos tratados con agonistas de la liberación de hormona luteinizante (LHRH) en combinación con anastrozol o tamoxifeno con o sin AZ. Entre las 138 pacientes se realizó BMS a los 6 meses y se encontró que la BMD de la columna lumbar fue significativamente mejor en pacientes tratados con AZ que los no tratados. ( $p < 0.001$ ).

Los pacientes tratados con anastrozol tenían mayor deterioro óseo. Los resultados de este estudio fueron presentados en San Antonio 2004 con una pérdida de BMD del 14,4% a los 3 años en pacientes que no recibieron AZ.

El estudio Z-FAST evaluó cual es la estrategia óptima para minimizar la pérdida ósea. Iniciar AZ al inicio de la terapia hormonal con letrozole o administrar AZ cuando la pérdida ósea se reportó con un T score menor que  $-2SD$ .

El objetivo primario fue el cambio porcentual en BMD en columna lumbar al año.

Los objetivos secundarios fueron determinar el cambio porcentual en BMD en columna lumbar a los 2,3 y 5 años, los cambios en los marcadores de recambio óseo y la incidencia de fracturas a los 3 años.

A los 6 meses la BMD de columna lumbar en el grupo que realizó AZ al inicio mostró un incremento de 1,55% y el grupo que inició posteriormente mostró un descenso de 1,78%.

A los 12 meses el grupo tratado con AZ inicial mostró un incremento del 2,02% y el que inició posteriormente un descenso del 2,61%.

A los 12 meses los marcadores séricos de recambio óseo fue significativamente menores comparado con el grupo que inició en forma tardía AZ.

El Estudio ZO-FAST randomizó las pacientes posmenopáusicas a recibir AZ al inicio de la terapia con letrozole o a recibir AZ después de un descenso del T score de  $< 2 SD$  o en caso

de fractura no traumática.

Otro estudio E-ZO-FAST es similar al ZO-FAST aún no concluido.

El uso de bifosfonatos intravenosos como AZ constituye una medida simple y efectiva para evitar la pérdida ósea por la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama

Los resultados tempranos del estudio Z-FAST sugieren que el inicio temprano de AZ al inicio de la terapia hormonal mejora el T score y los marcadores séricos de reabsorción ósea.

## Percepción de menor eficacia de las drogas oncológicas administradas por vía oral: desarrollo de un cuestionario para evaluar los posibles prejuicios de los pacientes con cáncer

Chiara Catania<sup>1</sup>, Florence Didier<sup>1</sup>, Maria Elena Leon<sup>2</sup>, Alberto Sbanotto<sup>1</sup>, Luigi Mariani<sup>2</sup>, Franco Nolé<sup>1</sup>, Elena Leida<sup>1</sup>, Andrea Rocca<sup>1</sup>, Tommaso De Pas<sup>1</sup>, y Aron Goldhirsch.<sup>1</sup>

División Oncología Médica, Unidad Hospital de Día & Unidad de Psico-Oncología, <sup>1</sup>Departamento de Medicina; Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia; <sup>2</sup>Departamento de Bioestadística y Epidemiología, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia.

Breast Cancer Research and Treatment (2005) 92:265-272

Palabras clave: cáncer de mama, quimioterapia oral, cuestionario, calidad de vida.

La calidad de vida de los pacientes tratados con quimioterapia es un área primordial en investigación. A medida que ha habido mayor disponibilidad de drogas oncológicas que pueden administrarse por vía oral con buenos



resultados, se asumió que los pacientes prefieren esa vía de administración. Sin embargo, esta hipótesis proviene de la intuición médica y podría no reflejar la real actitud de los pacientes.

Se ha desarrollado un cuestionario diseñado para evaluar la percepción, opinión y sentimientos de los pacientes respecto de la quimioterapia vía oral versus endovenosa, que los autores entienden es la primera aproximación a la percepción de eficacia. El mismo consta de 12 ítems y fue entregado a 59 pacientes con carcinoma avanzado de mama que recibían quimioterapia vía oral y habían recibido en oportunidades previas quimioterapia endovenosa. El 99 % de los pacientes lo consideraron claro y lo completaron.

Respecto de la quimioterapia endovenosa, la quimioterapia vía oral fue vista de modo positivo por la mayoría de los pacientes: 58% la percibió como ventajosa, 77% consideró que esta forma de administración los hacía sentir menos enfermos y 67% consideró que les reducía el esfuerzo de sobrellevar su enfermedad. La mayoría de los pacientes nos se mostró preocupado por la posibilidad de confundir el modo de tomar la medicación; y el sentimiento más frecuentemente resaltado fue la sensación de

libertad. Los pacientes más jóvenes (menores de 45 años) fueron quienes requerían un mayor esfuerzo para encarar su enfermedad y quienes mayores expectativas tenían respecto de la quimioterapia vía oral.

A un pequeño porcentaje de pacientes le preocupaba que la quimioterapia vía oral fuera un último recurso; demostrando la importancia de resaltar que no es así, y de explicar los datos disponibles sobre actividad y efectividad de la quimioterapia vía oral considerada la mejor opción posible en términos de eficacia y calidad de vida. La mayor parte de los pacientes citaron facilidad de administración y reducción de eventos adversos como los puntos que esperaban de la quimioterapia vía oral.

Los autores encontraron que la quimioterapia vía oral es bien aceptada por los pacientes y les permite sentirse menos enfermos que la quimioterapia endovenosa; demostrando la importancia de desarrollar drogas de administración oral sencilla y con buena tolerancia que permitan un tratamiento menos complicado. Esto sería particularmente interesante para los pacientes jóvenes que parecen encontrar más duro sobrellevar enfermedades malignas crónicas y su tratamiento. El cuestionario resultó ser consistente, confiable y reproducible.



## Calendario Oncológico 2006 - 2007

### *Noviembre*

---

8-11: The Chemotherapy Foundation Symposium Innovative Cancer Therapy for tomorrow. New York EE.UU. [www.mssm.edu/tcf](http://www.mssm.edu/tcf)

9-11: Neoplastic Hematopathology Update.EE.UU. [www.unmc.edu/depto](http://www.unmc.edu/depto)

15-19: Society of Neurooncology Annual Conference.Orlando.EE.UU. [www.manderson.org](http://www.manderson.org)

### *Diciembre*

---

29 Nov-2 Dic: 7th International Conference on Ovarian Cancer. Houston. EE.UU. [www.mdanderson.org](http://www.mdanderson.org).

10-14: VI International Meeting on Cancer Induced Bone Disease. San Antonio. EE.UU. [www.cancerandbone.org](http://www.cancerandbone.org)

14-15-16: Aesthetic Surgery of the Breast Safe Surgical Approach pre-op and postop breast detection.Second European Sympisium. Milano [www.breastprs\\_milano.com](http://www.breastprs_milano.com)

### *Enero 2007*

---

18-20: Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium. Rancho Mirage. EE.UU. [www.ocology-meeting](http://www.ocology-meeting)

19-21: Gastrointestinal Cancer Symposium. Orlando EE.UU. [www.asco.org/GI2007](http://www.asco.org/GI2007)

### *Febrero*

---

1-3: The 9th International Symposium on Anti- Angiogenic Agents. San Diego. EE.UU. [www.antiangio2007.org](http://www.antiangio2007.org)

22-24: The prostate Cancer Symposium. Orlando. EE.UU. [www.asco.org/prostate](http://www.asco.org/prostate)



## *Abril*

---

14-18: American Association for Cancer Research Annual Meeting. Los Angeles.EE.UU.  
[www.aacr.org](http://www.aacr.org)

## *Mayo*

---

2-5: 2nd International Symposium on Cancer Metastatic an the lymphovascular System: Basis for Rational therapy. San Francisco. EE.UU. [www.cme.ucsf.edu](http://www.cme.ucsf.edu)  
5-9 89th Annual Meeting of the American Radium Society. Amsterdam. [www.americanradium](http://www.americanradium)

## *Junio*

---

1-5: ASCO 2007 Annual Meeting Chicago.EE.UU.  
4-7: 10th International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano. Suiza [www.lymphcon.ch/org](http://www.lymphcon.ch/org).

## *Agosto*

---

3-6: 5th Annual International Congress on the Future of Breast Cancer: Linking Therapeutics Strategies and Breast Cancer Subtypes. Koala Coast, EE.UU. [www.cancercontere](http://www.cancercontere)  
4-6: 3rd International Congress on Kidney & Bladder Cancer. Orlando, EE.UU. [www.cancercontere](http://www.cancercontere)  
27-31: International Union Against Cancer (UICC) World Cancer Congres. Suiza. [www.iucc.org](http://www.iucc.org)

## *Setiembre*

---

3-9: The Australia and Asia Pacific Clinical Oncology Research Development (ACORD) Workshop: A Workshop on Effective Clinical Trial Design. Queensland, Australia. [www.acordworkshop](http://www.acordworkshop).  
10-13: Fifth International Symposium on the Hormonal Carcinogenesis. Montpellier, France. [www.kumc.edu](http://www.kumc.edu)  
12-16: 33rd ESMO Congress. Estocolmo. Suecia.[www.esmo.org](http://www.esmo.org)  
22-23: Fifth International Kidney Cancer Symposium. Chicago, EE.UU. [www.kidne](http://www.kidne)  
29 3: 31st. ESMO Congress. Istanbul, Turkey. [www.esno.org](http://www.esno.org)



## *Octubre*

---

11-14: XII Venezuelan Cancer Congress (SVO) and XVI Integrated Latin American Cancer Congress (CILAC). Caracas, Venezuela. [www.oncologia.org](http://www.oncologia.org)

27-29: Clinical Trials Workshop. Schaumburg, EE.UU. [www.asco](http://www.asco)

## *Noviembre*

---

1-4: Sentinel Node Biopsy. Roma. Italy. [Infoeventi@ieeo.it](mailto:Infoeventi@ieeo.it)

5-9 48th. Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Philadelphia, EE.UU. [www.astro.org](http://www.astro.org)



# Reglamento y normas para la presentación de artículos para la publicación en la Revista Argentina de Cancerología

La Revista Argentina de Cancerología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Cancerología. El pedido de publicación deberá dirigirse a:

Sociedad Argentina de Cancerología  
Comité Editorial  
Av. Santa Fe 1171  
Buenos Aires  
Argentina

Con el propósito de que la Revista Argentina de Cancerología, publicación oficial de la Sociedad Argentina de Cancerología pueda ser indexada a nivel nacional (CONICET) su contenido editorial se adecuará a las Normas Caycit.

La Revista contará con varias Secciones: Editoriales, Trabajos Originales, Trabajos de Revisión, Controversias, Artículos de Opinión, Cartas al Editor, Actividades Societarias, Actualizador Bibliográfico y Calendario Oncológico.

Editoriales: Cualquier miembro de la Sociedad Argentina de Cancerología (SAC), cualquier miembro de la Comisión Directiva o cualquier persona destacada, por invitación, podrá escribir un Editorial para la Revista. Los temas podrán ser variados: sobre comentarios de los artículos que se publican en el cuerpo de la revista, sobre temas de actualidad, sobre un novedoso hallazgo científico, sobre una fecha clave, etc. Su contenido no implica que la revista comparta las expresiones vertidas. Deberá estar firmado por el autor (o autores), así como su grado académico.

Todo artículo deberá ser acompañado por la siguiente declaración escrita, firmada por los autores o por el autor principal, haciendo constar su dirección postal y teléfono: "El/Los autor/es transfieren todos los derechos de autor del manuscrito titulado "-----" a la Revista Argentina de Cancerología en el caso de que el trabajo sea publicado. El/Los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra revista y que no ha sido previamente publicado. El/Los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo así como certifican que no hay un interés económico directo en el sujeto de estudio ni en el material discutido en el manuscrito".

Los artículos enviados para su publicación deben ser originales e inéditos, si bien pueden haber sido comunicados en sociedades científicas, en cuyo caso corresponderá mencionarlo. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a la Revista Argentina de Cancerología para su publicación será sometido a la evaluación del Comité Editorial el que se expedirá en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo. La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

La Revista Argentina de Cancerología considerará para la publicación de los artículos, los requerimientos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas que elaboraron los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) y su actualización de mayo 2000. El idioma de publicación es el castellano.

Los artículos deben ser impresos con el siguiente formato: papel blanco, tamaño carta o A 4 con márgenes superior e inferior de 30 mm y laterales de 25 mm, a simple faz, doble espacio en todas las hojas, incluidas la correspondiente al título, agradecimientos, referencias, etc. Cada sección comenzará en una página nueva. Las páginas serán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho de cada página. Se acompañará en lo posible otra copia en disquete de 3'5 HD, la que debe tener el texto y gráficos completos.

Se trata de poder disponer del texto puro para una mejor y más rápida edición. El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Un autor será responsable del trabajo y consignará su dirección, número telefónico y e-mail para recibir la correspondencia vinculada a la publicación.



Estructura del trabajo: Cada parte del manuscrito empezará en página aparte, secuencia: I) Título y autores con grado académico en primera página; II) Resumen y palabras clave; III) Texto del artículo; IV) Agradecimientos; V) Bibliografía; VI) Ilustraciones (tablas, gráficos y fotografías).

I) Título y autores: Primera página, debe incluir: el título (conciso e informativo, también traducido al inglés); el nombre completo de los autores, su grado académico u hospitalario, el jefe de servicio; el nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo; el nombre, dirección, número telefónico, fax y e-mail del autor responsable de la correspondencia sobre el manuscrito; el/las fuente(s) de apoyo si las hubiere.

II) Resumen y palabras clave: En español e inglés. El máximo de palabras permitidas será de 150. El resumen debe contener:

Los antecedentes: son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio.

El objetivo explica qué se quería hacer, con quiénes y para qué.

El diseño es el tipo de estudio realizado.

Los métodos detallan la forma en que se realizó el estudio.

Los resultados deben incluir los hallazgos más importantes.

Las conclusiones constituyen la respuesta directa a los objetivos planteados y deben estar avaladas por los resultados. Al pie de cada resumen deberán figurar una lista de 2 ó 3 palabras clave (key words) (preferentemente deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas [Medical Subject Headings] (MeSH) que se encuentra en la base de datos Medline que es realizada por la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU y es de acceso gratuito a través de internet con la interfase pubmed.

III) Tipos de trabajos: Artículos Originales, Comunicaciones, Artículos de Actualización, Artículos de Revisión, Cartas al Editor, Actividades Societarias, Actualizador Bibliográfico, Calendario Oncológico.

Artículos Originales: Deben describir totalmente, pero lo más brevemente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que cumpla con los criterios de una metodología científica. Se considera aceptable una extensión máxima de 10 páginas. En los artículos largos se pueden agregar subtítulos para mayor claridad. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Comentarios. a) Introducción: Se indicará el campo genérico al cual se referirá el trabajo así como el propósito del mismo. Se resumirá la justificación del estudio y se deberán dar a conocer los objetivos de la investigación: (qué se quiere hacer, con quiénes y para qué). Se evitará aquí la inclusión de datos o conclusiones del trabajo. b) Material y Métodos: Se definirá la población, es decir los criterios de inclusión, exclusión y eliminación empleados para el ingreso de pacientes al estudio, así como también el lugar y fecha exacta de realización del estudio. En caso de haber empleado procesos de aleatorización, se consignará la técnica. Se debe dejar constancia en caso de ser necesario, de la solicitud del consentimiento informado a los pacientes y de la aprobación del Comité de Ética responsable de la Institución. Se definirán con precisión las variables estudiadas y las técnicas empleadas para medirlas. Se informarán las pruebas estadísticas, con suficiente detalle de modo que los datos puedan ser verificados por otros investigadores, fundamentando el empleo de cada una de ellas. Se proporcionará el nombre del programa estadístico empleado para el procesamiento de los datos y se identificarán con suficiente detalle los procedimientos, equipos (nombre y dirección del fabricante entre parentesis) así como medicamentos y sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración, para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. c) Resultados: Se presentarán en el texto, en las tablas o en los gráficos siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas o en los gráficos; sólo se destacarán o resumirán las observaciones importantes. d) Comentarios: Incluyen las Conclusiones (consistirán en afirmaciones breves y precisas que responderán al objetivo de la investigación fundamentadas por los resultados obtenidos) y la Discusión (donde se pueden plantear especulaciones y formular nuevas hipótesis, surgidas de la investigación).

Comunicaciones: Estarán constituidas por Introducción, Caso clínico y Discusión. Tendrán una extensión máxima de 6 hojas de texto, con 2 ilustraciones (tablas o gráficos) y un máximo de 4 fotografías. Los resúmenes (castellano e inglés) no deberán exceder las 150 palabras cada uno. La bibliografía no tendrá un número mayor de 15 citas.

Artículos de Actualización y de Revisión: La estructura de éstos tiene una organización libre con el desarrollo de los diferentes aspectos del tema y si el autor ha realizado un análisis crítico de la información, se incluirá un apartado de Discusión. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica. Los autores que remitan este tipo de artículos deben incluir una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. El texto tendrá una extensión máxima de 10 páginas y la bibliografía deberá ser lo más completa según las necesidades de cada tema. No requiere Resumen, sí palabras claves.

IV) Agradecimientos: Cuando se lo considere necesario y en relación a personas o instituciones que no deben figurar como autores pero que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses. Van en hoja aparte.

V) Bibliografía: Se indicará en hoja aparte mediante un número correlativo arábigo colocado entre paréntesis y se



limitará a las realmente relacionadas con el tema. En el caso de soporte impreso se tendrá en cuenta lo siguiente: El nombre de la revista se abreviará según el estilo del Index Medicus. Para las revistas: Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, colocar los tres primeros y agregar: "y colaboradores" o "et al" según corresponda), título completo del trabajo, nombre de la revista, año, volumen, número de las páginas inicial y final, todo en el idioma original. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, editorial, lugar, año, páginas. Las referencias se colocarán en el texto como superíndice donde corresponda. Se solicita a los autores se aclare al pie de la bibliografía si hay A.R.B. (ampliación de referencias bibliográficas), las cuales podrán ser remitidas por el autor a pedido del lector. Se recomienda la revisión de la bibliografía nacional y su inclusión. En el caso de citas provenientes de textos electrónicos se considerará lo siguiente: Para las revistas: Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, los tres primeros, agregando: "y colaboradores" o "et al" según corresponda), título completo del trabajo, [tipo de soporte], nombre de la revista, fecha de publicación, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISSN o ISBN). Ejemplo. Myers M, Yang J, Stampe P. Visualization and functional analysis of a maxi-k channel fused to green fluorescent protein (GFP). [en línea], Electronic Journal of Biotechnology, 15 de diciembre de 1999, vol.2 , nro 3. <<http://www.ejb.org/content/vol2/issue-3/full/index.html>>, [consulta: 28 de diciembre del 2000], ISSN 0717-3458. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, [tipo de soporte], editorial, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISBN).

VI) Ilustraciones: Las Tablas y Gráficos se harán en papel blanco, con tinta negra y deben ser legibles y claros, realizados con impresora de chorro de tinta o superior. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla o gráfico (barras o torta) por página. El orden será en números romanos. Se les colocará un epígrafe breve a cada ilustración y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Las fotografías serán preferentemente en diapositivas o en papel color, de buena calidad. La orientación de la figura se hará en el dorso con lápiz con una flecha, indicando su extremo superior derecho, como así también orden, nombre del autor y título del trabajo. Los textos explicativos de las fotografías figurarán en hoja aparte o al pie de las mismas. Con las fotografías correspondientes a pacientes se tomarán las medidas necesarias a fin de que no puedan ser identificados. Se requiere autorización (consentimiento informado) para ser publicadas. Las de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si pertenecen a otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Si se utiliza un cámara digital el requerimiento mínimo es 2,3 megapíxeles (equivalente a 300 dpi en gráfica) en lo posible con alta resolución.

Cartas al Editor: estarán referidas a los artículos publicados o cualquier otro tópico de interés, incluyendo sugerencias y críticas. Serán precedidas por el encabezado "Sr. Editor:" y se procurará que no tengan una extensión mayor de dos hojas tipeadas con procesador de texto a doble espacio. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/o opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

Actividades Societarias: la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Cancerología podrá publicar en la Revista su publicación oficial, toda actividad societaria que sea de interés comunicar a los lectores. Podrán publicarse las reseñas y/o resúmenes de Jornadas, la participación en reuniones en el Ministerio de Salud de la Nación, las Reuniones Conjuntas con otras Sociedades, la creación de Filiales, las recertificaciones de la especialidad y cualquier otra actividad que sea considerada de interés para ser comunicada. Es una forma de mantener documentada la historia de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Actualizador Bibliográfico: el Director de Publicaciones de la Revista o algún miembro de la Sociedad podrán publicar una síntesis en idioma castellano de artículos sobre temas oncológicos actualizados, que ya hayan sido publicados en revistas extranjeras, y que se estime que sean de gran interés y actualidad. Por ejemplo, el uso de nuevas drogas, resultados de ensayos clínicos, etc. No excederán de cuatro actualizaciones y se dispondrá de dos carillas en el interior de la Revista para su publicación.

Calendario Oncológico: es el propósito del Comité Editorial de la Revista difundir la actividad científica oncológica que se desarrolla tanto en el interior del país como en el exterior. Para ello se incorpora en la Revista un calendario con la mayoría de los eventos científicos nacionales e internacionales a los que se tiene acceso, los mismos se publicitan con varios meses de anticipación al respectivo evento. La actividad científica oncológica de otras sociedades y hospitales también se publica en esa Sección.

La abreviatura adoptada es Rev. Argent. Canc. La Dirección de Publicaciones se reserva el derecho de no publicar trabajos que no se ajusten estrictamente al reglamento señalado. En estos casos le serán devueltos al autor con las respectivas observaciones y recomendaciones. Asimismo, en los casos en que, por razones de diagramación o espacio, lo estime conveniente, podrán efectuarse correcciones de estilo que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo, sin previa autorización de los autores.

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores.