

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

1.4

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER

Dra. M.J. Carreras / Dra. C. Bernal.* / Dr. J. Monterde***

**Especialista en Farmacia Hospitalaria,
Board Certified Oncology Pharmacist

*Especialistas en Farmacia Hospitalaria,
Servicio de Farmacia Hospital Universitario Vall d'Hebron



sani-red



SUMARIO

Introducción.

Modificación de la intensidad de dosis: Quimioterapia de intensificación.

Relación dosis-respuesta.

Indicaciones de la QAD

Antineoplásicos y esquemas quimioterápicos utilizados en QAD

Estrategias de soporte para superar la toxicidad de la QAD

- a. Técnicas de rescate hematopoyético.
 - a1. Trasplante de progenitores hematopéyicos (TPH)
 - a2. Factores de crecimiento hematopoyético (FCH)
G-CSF, GM-CSF, EPO
- b. Fármacos protectores de otros efectos adversos de los antineoplásicos
 - Amifostina
 - Dexrazosano
 - Leucovorin (Ácido Folínico)
 - Mesna (mercaptoetansulfonato sódico)

Terapia Biológica.

Introducción

Estrategias terapéuticas sobre oncogenes

Anticuerpos monoclonales

Inmunoconjugados

Terapia antiangiogénica

Terapia génica

Vacunas tumorales

Bibliografía.



Introducción

El tratamiento del cáncer ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años. Ello ha sido el fruto de la intensa investigación que se está llevando a cabo en el área oncohematológica, orientada a la consecución de mejores resultados terapéuticos. Esta investigación se define en diversas líneas de desarrollo:

1) Nuevos agentes antineoplásicos, bien sea nuevas moléculas originales o bien moléculas análogas a las ya existentes o modificaciones galénicas de las ya existentes (ej. Antineoplásicos vehiculizados en liposomas).

2) Nuevas modalidades terapéuticas de administración que persiguen aumentar la eficacia antitumoral y/o disminuir la toxicidad adecuándose a:

2.a) las características farmacocinéticas del fármaco y la situación clínica del paciente mediante optimización de la terapia intravenosa (ej. infusión iv continua, que ha permitido además el régimen de tratamiento domiciliario), o la administración de quimioterapia regional (ej. intraarterial e intracavitaria).

2.b) los ritmos biológicos circadianos mediante el diseño de pautas farmacoterapéuticas donde la administración del antineoplásico se realice en el momento del ciclo celular que proporcione un mejor índice terapéutico y/o menor toxicidad (cronofarmacoterapia).

3) Moduladores bioquímicos: fármacos que, sin poseer actividad antitumoral pro-

piá, intentan reducir y contrarrestar los mecanismos de resistencia a los antineoplásicos, o aumentar su efecto citotóxico.

4) Modificación de la intensidad de dosis: quimioterapia de intensificación. La utilización de dosis altas de antineoplásicos, que intenta mejorar la eficacia del tratamiento antitumoral, es posible gracias al soporte con técnicas que evitan su toxicidad sobre los distintos órganos y sistemas. Cuando la toxicidad dosis limitante es a nivel hematopoyético se utilizan técnicas de rescate hematológico (trasplante de progenitores hematopoyéticos, administración de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas) y se dispone también de distintos agentes de rescate farmacológico para prevenir otros tipos de toxicidades.

5) Terapia biológica: estrategias terapéuticas sobre oncogenes, terapia antiangiogénica, anticuerpos monoclonales e inmunconjugados, terapia génica y vacunas tumorales.

De entre todas las modalidades terapéuticas expuestas, las dos últimas son las que constituyen una de las áreas de mayor actualidad por su gran desarrollo, constante evolución en conocimientos y aplicación casi inmediata de los resultados de la investigación.

Modificación de la intensidad de dosis: Quimioterapia de intensificación

A pesar de los avances en el tratamiento quimioterápico de tumores malignos y de la aparición de nuevos fármacos, un

gran número de tumores continúa siendo quimiorresistente. Una de las formas de reversión de la quimiorresistencia in vitro es la utilización de dosis más altas. La quimioterapia intensiva o a altas dosis (QAD), basada en la administración de dosis muy elevadas, más allá de las que pueden tolerarse sin tratamiento de apoyo, ha representado una de las nuevas modalidades terapéuticas del cáncer en algunos tumores. Sin embargo no se ha podido demostrar su superioridad con suficiente grado de evidencia científica, excepto en algunos tumores (leucemia, linfoma, mieloma). Actualmente se están desarrollando numerosos estudios clínicos en enfermedades hematológicas y en tumores sólidos para aclarar el papel definitivo de la QAD.

Relación dosis-respuesta

La importancia de la dosis en clínica humana se ha comprobado para el caso de algunos tumores quimiosensibles. En ellos, la probabilidad de curación disminuye con dosis por debajo de la estándar. Del mismo modo, se puede pensar que aumentos de dosis conllevarían más respuestas y, por tanto, mayor probabilidad de curación. Esto está bastante claro en las leucemias agudas, linfomas de alto grado y los mielomas. En otros tumores no hematológicos como el de testículo, mama, ovario y microcítico de pulmón existe una relación dosis-respuesta y varios estudios prospectivos demuestran que dosis subóptimas generan resultados inferiores, pero pocos estudios que examinen dosis altas frente a dosis estándar han mostrado una diferencia significativa en los resultados, de modo que el empleo de la QAD está aquí mucho más debatido, puesto que la respuesta no implica curación. Por otro lado esta

relación teórica entre dosis y respuesta no es aplicable a los tumores que no responden a las dosis habituales ni a las altas por ser poco quimiosensibles (carcinoma no microcítico de pulmón, melanoma, carcinoma renal y la mayoría de tumores digestivos). En estos casos los pacientes deben recibir las dosis estándar pero carecen de sentido mayores incrementos de dosis.

En el análisis comparativo del impacto de diferentes dosificaciones en los programas de tratamiento quimioterápico, Hryniuk define el concepto de intensidad de dosis (ID) como la cantidad de fármaco administrada por unidad de tiempo ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$) independientemente del esquema y/o vía de administración. Intensidad relativa de dosis es el cociente entre la cantidad de un fármaco administrado en una unidad de tiempo y la cantidad arbitraria del fármaco en dosis estándar, o bien en el caso de regímenes combinados, se define como la fracción decimal de la proporción entre la intensidad de dosis media de todos los fármacos del régimen analizado comparado con el régimen estándar. Los cálculos pueden hacerse sobre intensidades de dosis teóricas, sobre las intensidades de dosis descritas en el protocolo de tratamiento o sobre la intensidad de dosis real o administrada. En este último caso se obtienen datos mucho más útiles, porque reflejan las consecuencias de las reducciones de dosis y los retrasos necesarios en el tratamiento que suceden en la práctica real. En la Tabla 1 se proporciona un ejemplo de cálculo de la intensidad de dosis relativa para un esquema quimioterápico muy común en el tratamiento del cáncer de mama, la combinación de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF).

Cálculo de la intensidad de dosis

Cálculo de la intensidad de dosis relativa

Estándar			
Ciclofosfamida	80 mg/m ² /d (continuamente)	560 mg/m ² /sem	
Esquema a examen			
Ciclofosfamida	100 mg/m ² /d (d1-14) / 28d	350 mg/m ² /sem	350 / 560 = 0,62

Cálculo del promedio de intensidad de dosis relativa

Estándar*

Ciclofosfamida	80 mg/m ² /d	560 mg/m ² /sem
Metotrexato	28 mg/m ² /sem	28 mg/m ² /sem
5-Fluorouracilo	480 mg/m ² /sem	480 mg/m ² /sem

Esquema a examen

Ciclofosfamida	100 mg/m ² /d (d -14) / 28d	350 mg/m ² /sem	350 / 560 = 0,62
Metotrexato	40 mg/m ² /d (d1 y 8) / 28 d	20 mg/m ² /sem	20 / 28 = 0,71
5-Fluorouracilo	600 mg/m ² /d (d1 y 8) / 28 d	300 mg/m ² /sem	300 / 480 = 0,62
			Promedio 0,65

* Suponiendo como régimen estándar ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo

Ejemplos de cálculo de intensidad de dosis, intensidad de dosis relativa y promedio de intensidad de dosis relativa (adaptado de DeVita VT)

Tabla 1

Tipo de tumor	Indicación
Leucemia mieloblástica aguda	1ª RC / 1ª recaída
Leucemia linfoblástica aguda	1ª RC
Leucemia mielóide crónica	Primer año de evolución
Leucemia linfoblástica crónica	Ensayos clínicos
Síndromes mielodisplásicos	Ensayos clínicos
Linfomas de bajo grado	Ensayos clínicos
Linfomas de alto grado	1ª recaída si es quimiosensible / 1ª RC o 1ª línea si alto riesgo (?)
Enfermedad de Hodgkin	1ª recaída si es quimiosensible
Mieloma	Requiere selección cuidadosa
Neuroblastoma	Estadio IV en 1ª RC
Cáncer de mama	Enfermedad metastásica: muy dudoso Enfermedad localmente avanzada: ensayos Enfermedad alto riesgo de recaída: ensayos
Otros tumores sólidos (testículo, ovario, microcítico de pulmón, glioblastoma multiforme, sarcomas)	Resultados controvertidos: ensayos

Abreviaturas: RC, remisión completa
Indicaciones de la quimioterapia a altas dosis (adaptado de Espinosa E y col.)

Tabla 2

Indicaciones de la QAD

El uso de QAD ha demostrado ser una maniobra terapéutica eficaz para algunas neoplasias hematológicas como la leucemia mieloblástica aguda (LMA) en primera remisión, la recaída en el linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo y el mieloma múltiple (MM). En cambio no ha sido concluyente para ningún estadio de tumores sólidos y

no se ha establecido en ellos como tratamiento estándar fuera del contexto de ensayos clínicos. Si bien pacientes seleccionados de cáncer de mama metastásico pueden beneficiarse de la QAD, su aplicación en la práctica asistencial aún está en fase investigacional. La Tabla 2 resume algunos de los tumores en que más se ha empleado. En la Tabla 3 se exponen los ensayos clínicos en fase III que actualmente se están rea-

Número Protocolo (NCI e Institución o Grupo)	Título Protocolo	Institución líder
S9623	NCI HIGH-PRIORITY CLINICAL TRIAL-Phase III Randomized Study of Intensive Sequential Doxorubicin, Paclitaxel and Cyclophosphamide vs Doxorubicin/Cyclophosphamide Followed by STAMP I or STAMP V Combination	University of Colorado Cancer Center, Colorado
SWOG	Chemotherapy with Autologous Stem Cell Rescue in Women with Primary Breast Cancer and 4-9 Involved Axillary Lymph Nodes	
ECOG		
CALBG		
NCCTG		
FHCRC-1316.00	Phase III Randomized Study of High Dose Busulfan, Melphalan and Thiotepa vs Cyclophosphamide, Thiotepa and Carboplatin Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Node Positive Stage II or IIIA Breast Cancer	Fred Hutchinson Cancer Research Center, Washington
NCI-G99-1552		
PSOC-1604		
SCTN-BR9810	Phase III Randomized Study of Conventional vs High Dose Chemotherapy in Women with Node Positive Breast Cancer at Surgery Following Preoperative Primary Chemotherapy	C.R.C. Beatson Laboratories Glasgow, Scotland
EU-98054		
FRE-FNCLCC-PEGASE03	Phase III Randomized Study of Intensification with Cyclophosphamide/Thiotepa (CHUT) with Autologous PBSC Support vs No Intensification in Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Responsive to Induction with Epirubicin/Fluorouracil/Cyclophosphamide (FEC 100)	Center Leon Berard Lyon, France
EU-96032		
NCI-G96-1014	Phase III randomized comparison of high dose chemotherapy plus Filgrastim to Filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplantation for patients with responsive metastatic breast cancer or high risk stage II and III patients	University of Texas MD Anderson, Texas
MDA-DM-95047		

Ensayos clínicos aleatorizados en fase III actualmente en marcha con quimioterapia a altas dosis y soporte con progenitores hematopoyéticos en cáncer de mama (adaptado del NCI)

Tabla 3

lizando con QAD en cáncer de mama según los registros de datos de ensayos clínicos del National Cancer Institute (NCI).

Antineoplásicos y esquemas quimioterápicos utilizados en QAD

La selección de fármacos a utilizar en regímenes de intensificación se debe

realizar en función de la efectividad del agente contra el tumor, la curva dosis-respuesta para dicho agente en modelos experimentales y clínicos, la mielosupresión como principal forma de toxicidad dosis-limitante (ver técnicas de rescate hematopoyético), la ausencia de toxicidad no hematológica que limite el incremento de dosis, la presencia de

Antineoplásico	Dosis convencionales (mg/m ²)*	Dosis altas (mg/m ²)*	Toxicidad limitante (no hematológica)
Alquilantes			
Ciclofosfamida	600-1000	5000-7000	TODOS: toxicidad segura hematológica, y toxicidades posibles neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, fracaso renal, atrofia gonadal, convulsiones, o encefalopatía, teratogénesis, carcinogénesis.
Ifosfamida	5000-12000	8000-16000	Náuseas/vómitos, SIADH, cistitis hemorrágica, cardíaca, neumonitis
Tiotepa	15-60	700-1200	Cistitis hemorrágica, SNC, renal y hepática
Carmustina	200	400-800	Mucositis, SNC y enfermedad venooclusiva hepática
Busulfán	2-4 (mg/kg)	16 (mg/kg)	Enfermedad venooclusiva hepática, pulmonar, SNC, renal y cardíaca
Melfalán	10-40	120-200	Mucositis, anorexia, hepática
Mitoxantrona	12-16	60	Gastrointestinal
Idarubicina	36-40	45	Gastrointestinal, cardíaca
			Esofagitis
Antimetabolitos			
Citarabina	700-1400	18000-36000	Gastrointestinal, neurológica, pulmonar, conjuntivitis
Análogos platino			
Carboplatino	300-500	800-1600	Mucositis, diarrea, neurotoxicidad, hepatitis
Cisplatino	25-150	150-160	Renal, neurológica
Otros			
Etopósido	300-500	1200-3000	Mucositis
Paclitaxel	175-225		Hipersensibilidad, mucositis, neuropatía

* Dosis totales
Antineoplásicos empleados en quimioterapia a altas dosis (adaptado de Espinosa E y col.)

Tabla 4

toxicidad no aditiva cuando se utiliza en combinación y la ausencia de resistencia cruzada con otros agentes de la combinación. Los agentes utilizados con más frecuencia, sus dosis en QAD y sus principales toxicidades limitantes de la dosis (además de la hematológica) se muestran en la tabla 4.

Respecto a los esquemas quimioterápicos más utilizados en intensificación, en leucemias se usa clásicamente la ciclofosfamida a altas dosis (60 mg/kg/día x 2 días) acompañada de radiación corporal total, y entre los esquemas con 2 fármacos se utiliza el busulfán (0,8-1mg/kg/6h x 4 días) junto con ciclofosfamida (50 mg/kg/d x 4 días). En linfomas se han utilizado esquemas con 3 o 4 fármacos, como el CBV (ciclofosfamida + BCNU=carmustina + VP-16=etopósido) o el BEAC (BCNU=carmustina, + etopósido + ara-C=citarabina + ciclofosfamida). En mieloma múltiple el melfalán junto con radiación corporal total. Y en tumores sólidos se han utilizado, entre otros, en cáncer de mama el esquema CTC ó STAMP V (ciclofosfamida + tiotepa + carboplatino) y el CCB (ciclofosfamida + cisplatino + BCNU=carmustina).

Estrategias de soporte para superar la toxicidad de la QAD

La principal limitación de la QAD es la toxicidad dosis limitante, que puede ser manipulada mediante diferentes estrategias de citoprotección, dirigidas a reducir al máximo el daño sobre tejidos normales preservando la eficacia antitumoral. Se habla de protección cuando el fármaco se administra al mismo

tiempo que el antineoplásico y de rescate cuando se hace un tiempo después.

a) Técnicas de rescate hematopoyético

La toxicidad hematológica, con aplasia medular de alguna o todas las líneas celulares, es común a todos los esquemas de QAD. Las diferentes técnicas de rescate hematopoyético permiten la administración de dosis mieloablativas de antineoplásicos, ya que aseguran la restauración hematopoyética en un período relativamente corto de tiempo, disminuyendo la morbilidad y mortalidad asociadas, siempre y cuando otro factor limitante de la dosis no sea su toxicidad sobre cualquier otro órgano no hematopoyético.

a.1) Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Las primeras neoplasias en las que se aplicaron las técnicas de soporte hematológico con trasplante de células progenitoras o células madre hematopoyéticas fueron las hematológicas, estudiándose después, con más o menos éxito, en distintos tumores sólidos quimiosensibles, entre los cuales se encontraban tumores de células germinales y cáncer de mama.

Fuente anatómica de células madre progenitoras: sangre periférica frente a médula ósea

Las células progenitoras pueden proceder de distintas fuentes anatómicas: médula ósea,

sangre periférica y cordón umbilical. La fuente tradicional ha sido la médula. Sin embargo, en los últimos años, en el tratamiento de los tumores más susceptibles de QAD, con la excepción de las leucemias agudas, se ha ido abandonando la médula ósea (TPH-MO) en favor del uso de células procedentes de sangre periférica (TPH-SP). La razón de ello es que esta última fuente presenta algunas ventajas, como la comodidad (el proceso de obtención de progenitores implica 2-4 aféresis en lugar de punciones repetidas en las crestas ilíacas bajo anestesia general), una más rápida recuperación del recuento de neutrófilos y de plaquetas, una recuperación inmunológica más rápida debido al mayor número de linfocitos reinfundidos (aunque sin significación clínica bien establecida), un posible menor porcentaje de células tumorales clonagénicas en el producto celular recogido (y por tanto menor probabilidad de contaminación tumoral y recurrencia) y posiblemente un menor coste.

Por otro lado en el TPH-SP el uso de progenitores de sangre periférica requiere la manipulación farmacológica del donante para conseguir movilizar las células progenitoras desde la médula ósea a sangre periférica, aumentándose el número de las mismas en sangre periférica. La movilización se puede conseguir bien tras la mielosupresión inducida por la administración de agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, eto-

pósido o paclitaxel) conjuntamente con factores de crecimiento hematopoyético (FCH), o por la administración de FCH solos. La movilización con QT tiene la ventaja de su efecto antitumoral adicional, pero es más tóxica que los FCH y, además, el momento de la recuperación hematológica no puede predecirse con exactitud.

Fuente inmunológica de progenitores hematopoyéticos: trasplante autólogo frente a alogénico

Según la fuente inmunológica de los progenitores hematopoyéticos, el trasplante puede ser autólogo (células progenitoras del propio paciente), singénico (células progenitoras de un gemelo univitelino) y alogénico (donante alogénico compatible respecto el gen del complejo mayor de histocompatibilidad MHC).

El TPH autólogo presenta como ventajas: no precisar donante, menor morbilidad y mortalidad ya que no aparece enfermedad del injerto contra el huésped (EICH, *graft versus host disease GVHD*) y no precisar terapia inmunosupresora prolongada posterior. En cambio existe como contrapartida la posibilidad de reinfundir células malignas que puedan contribuir a la recidiva de la enfermedad, especialmente en neoplasias hematológicas y tumores sólidos con infiltración medular (como el cáncer de mama metastásico), y con mayor probabilidad en el caso de TPH autólo-

go de médula ósea. Otro problema con la fuente autóloga de progenitores hematopoyéticos, especialmente en pacientes sometidos a un intenso tratamiento previo, es la presencia de mielodisplasia secundaria y leucemia eventual (ej. pacientes con enfermedad de Hodgkin).

El TPH alogénico se asocia a mayor número de complicaciones postrasplante por la presencia de enfermedad del injerto contra el huésped, causada por los linfocitos T del donante, con sus consecuencias tóxicas en hígado, piel e intestino, causando también inmunosupresión prolongada que aumenta considerablemente la probabilidad de complicaciones infecciosas. En cambio es deseada la presencia de la reacción de injerto contra el huésped, la cual puede actuar como una reacción inmunológica antileucémica del injerto contra el tumor terminando de eliminar las células malignas residuales: este efecto ha sido claramente demostrado en pacientes con leucemia (*graft versus leukemia, GVL, effect*) pero también se sospecha que actúa contra el linfoma y el cáncer de mama.

La manipulación *ex vivo* de las células madre hematopoyéticas consiste en la utilización de técnicas de purificación que pretenden conseguir un injerto libre de células tumorales contaminantes (principalmente en el caso de trasplantes autólogos) y libre de células T causantes de enfermedad del injerto contra el huésped (en el caso de trasplantes alogénicos). Los métodos de purgado mediante selección negativa usan agentes farmacológicos (4-hidroxiperoxiciclofosfami-

da) o inmunológicos (anticuerpos monoclonales unidos a una toxina, células LAK) para eliminar las células malignas del inóculo. La selección positiva de células madre (gracias a su expresión CD34) pretende seleccionar exclusivamente las células sin contaminación tumoral y con capacidad de regenerar la hematopoyesis. Se puede además aumentar su cantidad mediante las técnicas de expansión.

Etapas de los diferentes tipos de TPH

* Obtención de progenitores hematopoyéticos: con previa movilización y posterior aféresis en el caso de progenitores de sangre periférica. Conservación por criopreservación (siempre en auto-TPH y ocasionalmente en alo-TPH) u obtención el mismo día de la infusión (en la mayoría de alo-TPH).

* Manipulación *ex vivo* del inóculo de progenitores hematopoyéticos.

* Tratamiento de acondicionamiento (ver fármacos y regímenes en QAD): el objetivo en el TPH autólogo y TPH alogénico es el efecto antitumoral y, en el TPH alogénico, además persigue la inmunosupresión suficiente del receptor como para permitir la aceptación de un nuevo sistema hematopoyético inmunológicamente diferente y garantizar la prevención de la reacción de rechazo.

* Administración (infusión) de los progenitores hematopoyéticos (día 0).

* Fase aplásica: adopción de medidas de prevención de infecciones (aislamiento ambiental, antibióticos, factores de creci-

miento hematopoyético) y otras medidas de soporte (transfusión de hematíes y plaquetas, nutrición parenteral). En alo-TPH además tratamiento inmunosupresor para la prevención de enfermedad del injerto contra el huésped.

* Recuperación hematológica: a partir de los 10-14 días, después del día 0. Más rápida en TPH de sangre periférica que de médula ósea.

* Reconstitución inmune.

Indicaciones para un TPH en oncohematología

Éste es un campo de intensa investigación clínica y objeto de una intensa controversia sobre cuál es la mejor estrategia, existiendo numerosos protocolos experimentales. Como orientación, en la Tabla 5 se ofrece una lista de las indicaciones para el TPH junto con el tipo preferido de trasplante en cada una de ellas.

Enfermedad	Tipos preferidos de trasplantes
Leucemia mieloide crónica - Fase inicial estable - Fase acelerada - Fase segunda estable	Alogénico de un donante hermano o no emparentado Alogénico de un donante hermano o no emparentado Alogénico de un donante hermano o no emparentado
Mielodisplasia	Alogénico de un donante hermano
Leucemia mieloblástica aguda - Primera remisión - Recaída precoz (incipiente) - Remisión por segunda o más veces	Alogénico o autólogo de un donante hermano o no emparentado Alogénico de un donante hermano o no emparentado Alogénico o autólogo de un donante hermano o no emparentado
Leucemia linfoblástica aguda - Remisión por segunda o más veces	Alogénico o autólogo de un donante hermano o no emparentado
Linfoma no Hodgkin (grado intermedio y alto) - Tratamiento inicial - Recidivante pero con respuesta	Alogénico de un donante hermano o autólogo Alogénico de un donante hermano o autólogo
Linfoma de Hodgkin - Recidivante pero con respuesta	Alogénico de un donante hermano o autólogo
Neuroblastoma - Tratamiento primario de alto riesgo - Después del fracaso del tratamiento primario	Autólogo o alogénico Autólogo o alogénico
Tumores de células germinales no seminomatosas - Fracaso del tratamiento primario	Autólogo
Cáncer de mama - De alto riesgo en estadio II o III - Metastásico	Autólogo Autólogo
Mieloma múltiple	Alogénico de un donante hermano o autólogo

Enfermedades neoplásicas que son indicaciones para un TPH (adaptado de Smith BR)

Tabla 5:

a.2)

Factores de crecimiento hematopoyético (FCH): G-CSF, GM-CSF, EPO

El tratamiento de soporte hematológico con FCH ha constituido uno de los principales avances en la terapéutica oncohematológica de los últimos años. Los FCH son una familia de citoquinas que regulan la proliferación,

diferenciación y viabilidad de las células de la sangre y de sus precursores en la médula ósea. Se ha demostrado la existencia de más de 20 citoquinas diferentes que actúan sobre el sistema hematopoyético, y se han caracterizado y producido gracias a la tecnología del ADN recombinante. En la Tabla 6 se recogen las indicaciones de los 3 FCH autorizados en nuestro país.

FCH	Denominación genérica (origen)	Actividad Hematopoyética	Indicaciones autorizadas en el tratamiento del cancer
Eritropoyetina (EPO)	Epoetin	Eritrocitos	Anemia asociada al cáncer/QT
Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)	Filgastrim (<i>E. coli</i>) Lenogastrim (Células ováricas de hamster chino)	Neutrófilos	Reducción del período de neutropenia y la incidencia de neutropenia febril tras QT citotóxica convencional* (filgastrim, lenogastrim, molgramostim) Ídem tras QT mieloablativa seguida de soporte con auto-TPH de MO (TAMO) (filgastrim, lenogastrim, molgramostim)
Factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF)	Sargramostim** (<i>S. cerevisiae</i>) Molgramostim (<i>E. coli</i>)	Neutrófilos Eosinófilos Monocitos	Movilización de PH, solos o después de QT movilizadora, para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la reinfusión de los PH tras QT en altas dosis (auto-TPH de SP = TASPE) (filgastrim y lenogastrim)

Abreviaturas: FCH, factor de crecimiento hematopoyético; QT, quimioterapia; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; MO, médula ósea; SP, sangre periférica; G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*; GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; PH, progenitores hematopoyéticos
* indicación autorizada para el filgastrim y lenogastrim en los pacientes con enfermedades malignas, con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos; para el molgramostim se recomienda utilizar con precaución en pacientes con procesos malignos mieloides, sopesándose el beneficio de una reducción del período neutropénico frente al riesgo teórico de crecimiento tumoral asociado a una estimulación con citoquinas
** no comercializado en nuestro país

Características y aplicaciones de los FCH autorizados en España en el tratamiento de enfermedades neoplásicas

Tabla 6

G-CSF y GM-CSF

El uso de factores estimulantes de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) y granulocíticas y macrófágicas (GM-CSF) se ha estudiado, entre otras indicaciones, para superar la toxicidad medular y así posibilitar el mantenimiento de la intensidad de dosis con las pautas estándar de QT mielosupresora, también como parte del tratamiento de soporte mediante TPH tras tratamiento de intensificación (con objeto de reducir la duración de la neutropenia, la incidencia de fiebre neutropénica, el consumo de antibióticos y los días de hospitalización), en la movilización de progenitores hematopoyéticos y en la disminución de los días de fiebre y los requerimientos hematológicos de soporte y reducción de hospitalización tras el tratamiento con QAD. Sin embargo, esta amplia variedad de indicaciones potenciales provoca que, en la práctica clínica, su utilización no se ciña únicamente a las indicaciones con evidencia científica de utilidad demostrada y oficialmente aprobadas, por lo que resulta recomendable la elaboración de protocolos o guías de utilización. En la Tabla 7 se exponen las indicaciones de los FCH en patologías neoplásicas recomendadas por la ASCO (American Society of Clinical Oncology, 1996).

Eritropoyetina (EPO)

En los pacientes con cáncer la anemia es

muy prevalente y, en general, de carácter multifactorial. La utilización de la EPO en la anemia asociada al cáncer ha sido extensamente estudiada. La respuesta a la EPO, definida como un aumento de la hemoglobina o una disminución de los requerimientos de transfusión, se acerca, en la mayoría de los pacientes, al 50% y se asocia a un rendimiento terapéutico mejor y a una mejora en la calidad de vida. Su uso debe ser ponderado conforme a indicaciones precisas bien definidas, teniendo en cuenta la relación coste/beneficio. Existen determinaciones que se acompañan de un valor predictivo para la respuesta al tratamiento (aumento en la concentración de ferritina, incremento de los reticulocitos en sangre periférica, EPO endógena basal anormalmente baja).

En nuestro país la eritropoyetina recombinante humana ha sido aprobada, entre otras indicaciones, por vía subcutánea, tres veces por semana, para la anemia de los adultos con cáncer y sometidos a quimioterapia que incluya platino, y recientemente para la anemia de pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. No se han establecido sus indicaciones en el TPH. Los ensayos clínicos evidencian que los receptores de un alo-TPH con una eritropoyesis insuficiente pueden beneficiarse de este tratamiento. Sin embargo, no parece efectiva en los auto-TPH.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LA NEUTROPENIA ASOCIADA A QT

Pacientes sometidos a tratamiento de QT que presenten una incidencia esperada de neutropenia febril $\geq 40\%$ con respecto al grupo control. Si la incidencia es $< 40\%$, están indicados en presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Neutropenia $< 1500/\mu\text{l}$ al inicio del primer ciclo de tratamiento
- RT previa en más del 20% de médula ósea
- Linfoma no Hodgkin asociado a infección VIH
- Historia previa de episodios de neutropenia febril en regímenes de QT anteriores (hasta 2 meses)
- Estado general desfavorable (Karnofsky ≤ 60 , ECOG ≥ 3)
- Enfermedad tumoral avanzada
- Condiciones que incrementen el riesgo de infección (heridas, disminución de la función inmune, infección tisular activa)

Alternativa: reducción de dosis de QT mieloablativa

PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA NEUTROPENIA ASOCIADA A QT

Pacientes que hayan presentado episodios de neutropenia febril en el anterior ciclo de tratamiento o que hayan sufrido un retraso o descenso de dosis por neutropenia prolongada en el anterior ciclo de tratamiento, en situaciones donde es esencial mantener la dosis y su intensidad. Alternativa: reducción de dosis.

TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL ASOCIADA A QT

Indicados si la neutropenia se acompaña de alguno de los siguientes signos de deterioro clínico: fiebre, indicadores clínicos de neumonía, indicadores clínicos de sepsis o disfunción multiorgánica, indicadores clínicos de infección fúngica, hipotensión

No existe ninguna indicación para su uso en pacientes neutropénicos sin fiebre

AUMENTO DE INTENSIDAD DE DOSIS DE QT

No indicado. Existe poca justificación, en términos de aumento de supervivencia, para la utilización de CSFs con el objeto de aumentar la intensidad de dosis de la QT fuera de ensayos clínicos.

USO ADYUVANTE EN EL TPH

Uso razonable en entorno autólogo y movilización de células progenitoras hematopoyéticas

LMA

Su uso para reducir la duración de la neutropenia está sólo indicado en pacientes > 55 años tras QT de inducción. Su empleo en pacientes jóvenes debe ser relegado a ensayos clínicos.

SINDROMES MIELODISPLASICOS

Uso intermitente en el subgrupo de pacientes con neutropenia severa e infecciones recurrentes

ADMINISTRACION SIMULTANEA DE CSFs CON QT Y RT

Evitar. Los datos disponibles, aunque limitados, sugieren una mayor toxicidad

Abreviaturas: QT, quimioterapia; RT, radioterapia; CSFs, colony-stimulating factors; LMA, leucemia mieloblástica aguda; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos

Indicaciones de los FCH en patologías neoplásicas recomendadas por la ASCO (American Society of Clinical Oncology, 1996), modificado de Griffin

Tabla 7

b) Fármacos protectores de otros efectos adversos de los antineoplásicos

Además de la mielosupresión, otras reacciones

adversas de la terapia oncológica pueden limitar la intensidad del tratamiento administrado. Las aproximaciones para mejorar el índice terapéutico del tratamiento cobran

especial importancia en la QAD, y han incluido medidas para aumentar la sensibilidad de las células malignas en relación con los tejidos normales o para reducir la toxicidad en los tejidos normales, sin extensión de la protección de las células tumorales frente a los efectos citotóxicos. Un requisito adicional de los agentes protectores es presentar una toxicidad leve.

Las estrategias actuales consisten en la administración de agentes protectores antes de la QT o RT o bien de agentes protectores (o de rescate) tras la terapia. En la Tabla 8 se recogen los principales citoprotectores disponibles en la práctica clínica actual. Si bien hay evi-

dencia substancial que confirma el papel quimioprotector de estos agentes y en ciertas situaciones clínicas han permitido administrar dosis más altas acumuladas de antineoplásicos, es conveniente realizar más estudios que permitan confirmar si su uso, finalmente, posibilita la aplicación de regímenes de mayor intensidad de dosis para superar la resistencia tumoral y mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia.

Amifostina

Ha sido aprobada en nuestro país en asociación con RT fraccionada estándar para la protección frente a la xerostomía aguda y tardía de la radioterapia en cán-

cer de cabeza y cuello. La dosis recomendada es de 200 mg/m²/día en perfusión de 3 minutos, iniciándose los 15-30 minutos antes de la RT.

También está aprobada para la reducción del riesgo de infección relacionado con neutropenia tras la administración de ciclofosfamida + cisplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado, estadio III ó IV de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), a una dosis inicial recomendada de 910 mg/m², así como en la protección de los pacientes con tumores sólidos avanzados de origen no germinal frente a la nefrotoxicidad asociada a cisplatino (60-120 mg/m²), con esta misma dosis, recomendándose disminuir la misma hasta 740 mg/m² cuando la dosis de cisplatino es menor de 100 mg/m². Si aparece hipotensión significativa durante su administración se debe reducir la dosis un 20% en perfusiones posteriores. Se administrará siempre 30 minutos antes de la administración del citostático durante un período máximo de 15 minutos.

Las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO, 1999) contemplan el uso de la amifostina para: 1) Reducción de la nefrotoxicidad (pero no la neurotoxicidad ni ototoxicidad) por QT basada en cisplatino. 2) Reducción de la neutropenia por agentes alquilantes, si bien hay que considerar como alternativa la reducción de dosis o el uso de FCH. 3) Insuficientes datos para recomendar su uso en la protección frente a la trombocitopenia por agentes alquilantes o carboplatino o frente a la neuro-

toxicidad asociada a paclitaxel. 4) Disminución de xerostomía aguda y tardía en ciertos pacientes sometidos a RT en cabeza y cuello, pero datos insuficientes para recomendar su uso en la prevención de la mucositis inducida por RT.

Es generalmente bien tolerada, con efectos secundarios ocasionales que incluyen náuseas, vómitos (se reducen con la administración previa de antieméticos), mareos, hipotensión (es su toxicidad clínica más significativa y obliga a una monitorización cuidadosa durante su administración), sensación de rubor, somnolencia leve, sabor metálico durante la administración y reacciones alérgicas.

Dexrazosano

No se encuentra disponible en nuestro país. La indicación aprobada por la FDA es la reducción de la incidencia y gravedad de la miocardiopatía asociada a la administración de doxorubicina en mujeres con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de la misma de 300 mg/m² y que se podrían beneficiar de una terapia continuada con doxorubicina. También se ha utilizado para la prevención de la cardiotoxicidad de otras antraciclinas y antineoplásicos. Por sí mismo no posee actividad antitumoral.

Su dosificación se basa en la dosis de doxorubicina (la dosis habitual es la proporción dexrazosano:doxorubicina 10:1), y se administra en forma de bolo intravenoso lento o infusión intravenosa rápida empezando 30

Agente protector	Acción	Uso clínico
Amifostina	Restos de radicales libres Inactiva especies reactivas a través de la formación de conjugados de tioéter Aporta hidrógeno a los radicales de ADN	Atenúa selectivamente las toxicidades de la RT o agentes quimioterápicos que generen especies reactivas tóxicas sobre ciertos tejidos
Dexrazosano	Quelante del hierro: inhibición de la generación de radicales libres	Protección frente a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.
Leucovorín (ácido folínico)	Rellena los folatos intracelulares reducidos	Prevención de la mielosupresión y mucositis tras altas dosis de metotrexato
Mesna (mercapto etano sulfonato sódico)	El grupo sulfhidrilo se une a la acroleína, neutralizando su toxicidad por formación de un tioéter no tóxico	Activa solamente en vejiga; previene la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida e ifosfamida, pero no otras toxicidades

Abreviaturas: RT, radioterapia

T Citoprotectores frente a los efectos adversos del tratamiento antineoplásico

Tabla 8

minutos antes de la administración de doxorubicina. Su toxicidad principal dosis-limitante es la mielosupresión.

Recomendaciones de la ASCO (1999):

- 1) No rutinariamente recomendado para pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben QT inicial basada en doxorubicina.
- 2) Puede considerarse su uso, en tales pacientes, tras una dosis acumulada $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina.
- 3) No se recomienda su uso en adyuvancia fuera del contexto de ensayos clínicos.
- 4) Sí puede ser considerado en adultos que han recibido $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ de terapia basada en doxorubicina para otros tumores distintos al cáncer de mama, si bien hay que utilizarlo con precaución en aquellas situaciones en las que la terapia basada en doxorubicina ha mostrado incrementar la supervivencia, debido a dudas sobre la protección del tumor por el dexrazosano.
- 5) Insuficiente evidencia para establecer su uso en pacientes con factores de riesgo cardíaco o patología cardíaca o en regímenes conteniendo altas dosis de antraciclinas.

Leucovorín (Ácido folínico)

El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico, que ejerce su acción mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR). Las dosis altas de metotrexato, por encima de 500

mg/m^2 , se utilizan en linfomas, sarcomas y leucemias agudas, por su capacidad de alcanzar mayores niveles intracelulares, que vencen la resistencia producida por aumento de la DHFR y también por su capacidad de alcanzar niveles en compartimentos como el sistema nervioso central o el hueso, afectados frecuentemente por la enfermedad neoplásica. Estas dosis elevadas tienden a precipitar en el túbulo renal, causando fallo renal irreversible, por lo que previamente, durante y hasta 24-48h posteriores a la infusión de altas dosis de metotrexato, hay que proceder a una hidratación forzada y a una solubilización del fármaco y sus metabolitos mediante alcalinización de la orina para conseguir un pH urinario superior a 7. Además estas dosis altas se asocian a toxicidades importantes (mielosupresión y mucositis) que incluso podrían ser letales, por lo que sólo son posibles si se realiza un control de los niveles plasmáticos (metotrexatemia) y la administración de dosis suficientes de leucovorín como agente de rescate hasta que la metotrexatemia haya disminuido por debajo de $0,05 \mu\text{M}$ ($=5 \times 10^{-8}\text{M}$).

La justificación de este rescate es que constituye un aporte exógeno de tetrahidrofolatos que restituye "selectivamente" los folatos reducidos depleccionados por el metotrexato. Las células tumorales acumulan altas concentraciones de poliglutamatos (forma activa metabolizada del metotrexato), mayores que las

células normales, por lo que la administración de leucovorín puede producir suficiente concentración intracelular que regenere la DHFR y "rescate" las células normales y en cambio, en las células tumorales, el desplazamiento de los poliglutamatos por el leucovorín será minimizado y el efecto del metotrexato será más letal.

El rescate se inicia generalmente a las 24h del inicio de la quimioterapia, con dosis habituales de leucovorín de $30\text{-}60 \text{ mg/m}^2/6\text{h}$ por vía inicialmente intravenosa y posteriormente oral. En la Tabla 9 se exponen las guías generales de modificación de dosis de leucovorín en función de las concentraciones séricas de metotrexato.

Metotrexatemia (μM)*	Dosis requeridas aproximadas de leucovorín**
20-50	500 $\text{mg/m}^2/6\text{h}$ IV
10-20	200 $\text{mg/m}^2/6\text{h}$ IV
5-10	100 $\text{mg/m}^2/6\text{h}$ IV
1-5	30 $\text{mg/m}^2/6\text{h}$ IV ó OR
0,6-1	15 $\text{mg/m}^2/6\text{h}$ OR
0,1-0,5	15 $\text{mg/m}^2/12\text{h}$ OR
0,05-0,1	5-10 $\text{mg/m}^2/12\text{h}$ OR

* Concentraciones $\geq 42\text{h}$ después del inicio de la infusión de metotrexato

** Las concentraciones séricas de metotrexato deben monitorizarse y la administración de leucovorín debe continuarse en pacientes de alto riesgo hasta que las concentraciones de metotrexato séricas sean $\leq 0,05 \mu\text{M}$. Las dosis de leucovorín deben reducirse, como se indica, según disminuyan las concentraciones séricas de metotrexato

Guía general de modificación de dosis de leucovorín como rescate tras la terapia con altas dosis de metotrexato en pacientes de alto riesgo

Tabla 9

Mesna (mercaptoetansulfonato sódico)

Se administra generalmente por vía intravenosa, normalmente según un esquema fraccionado y continuado más allá de la finalización de la infusión de ifosfamida o ciclofosfamida, atendiendo a su vida media más corta que la de la acroleína o metabolito urotóxico de éstas. Un esquema recomendado por la ASCO consiste en una dosis de carga equivalente al 20% de la dosis de ifosfamida, 15 minutos antes de la administración de la ifosfamida (cuando ésta se trata de una infusión corta) y seguido por dos dosis similares 4 y 8 horas después de la ifosfamida (dosis total 60% de la dosis de ifosfamida). Se han utilizado dosis tan altas como 60-120% de la dosis de ciclofosfamida. Por vía oral presenta una biodisponibilidad del 50 al 75%, con lo que por esta vía las dosis deberán ser aproximadamente el doble de las dosis por vía intravenosa.

Varios ensayos clínicos han demostrado su utilidad en la prevención de cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida y altas dosis de ciclofosfamida. Las recomendaciones de uso propuestas por la ASCO (1999) son: 1) Disminución de la incidencia de toxicidad urotelial asociada a dosis estándar de ifosfamida. 2) Insuficiente evidencia para establecer una guía de utilización en la prevención de toxicidad urotelial de dosis de ifosfamida ($2,5 \text{ g/m}^2/\text{día}$). 3) En la prevención de dicha toxicidad asociada a ciclofosfamida sólo se recomienda su uso, junto con diuresis salina forzada, en el caso de altas dosis de este citostático utilizadas en el contexto de un TPH.

No se recomienda su uso en el caso de dosis estándar de ciclofosfamida.

Se asocia a toxicidad leve. Las náuseas y vómitos pueden ser secundarios a la administración oral por su sabor sulfuroso. Otros efectos adversos gastrointestinales (diarrea) y la cefalea se incrementan a dosis altas.

Terapia Biológica

Introducción

El tratamiento actual del cáncer se basa fundamentalmente en la aplicación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, la evolución en el conocimiento de la biología tumoral y las diferencias en el control de la proliferación de las células neoplásicas y de las no neoplásicas han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer.

Los oncogenes constituyen una de las dianas biológicas en el tratamiento del cáncer. Los oncogenes codifican proteínas clave en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, tales como factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento o proteínas quinasas que intervienen en la transducción de señales. En la actualidad se están investigando varios agentes que actúan a nivel de los factores implicados en las vías de transducción de señales para restablecer la regulación normal del ciclo celular.

La terapia con anticuerpos monoclonales

tiene como objetivo dirigir selectivamente el tratamiento antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales, evitando así la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse como agentes terapéuticos únicos o asociados a otros agentes antitumorales para aumentar la eficacia antitumoral y minimizar la toxicidad a nivel de las células no neoplásicas. Existen actualmente dos anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del cáncer, rituximab y trastuzumab, y otros muchos están en fase de investigación clínica.

La terapia antiangiogénica es otra modalidad terapéutica que está generando grandes expectativas debido a la importancia crucial de la angiogénesis en el crecimiento e invasión tumoral.

La terapia génica en el tratamiento del cáncer puede utilizarse para corregir defectos genéticos o para conferir nuevas propiedades genéticas a las células. Para que la terapia génica sea beneficiosa, es preciso no sólo profundizar en el conocimiento de las alteraciones genéticas asociadas a las alteraciones tumorales, sino también optimizar la tecnología de la transfección génica.

Por último, existen otras estrategias terapéuticas cuya finalidad es la de inducir al sistema inmunitario a combatir

el cáncer, entre las cuales destacan las vacunas tumorales.

Estrategias terapéuticas sobre oncogenes

Inhibidores de proteína quinasas

Muchos protooncogenes codifican proteínas quinasas, que catalizan la adición de grupos fosfato a las proteínas, modificando así sus funciones biológicas. La fosforilación proteica mediante proteína quinasas está implicada en varios cambios metabólicos a nivel celular. Así, se conoce que los receptores de los factores de crecimiento, que regulan el crecimiento y la diferenciación celular, utilizan la fosforilación proteica mediante proteína quinasas para la transducción de señales.

Un tipo específico de proteína quinasas está constituido por las tirosina quinasas, que adicionan grupos fosfato a aminoácidos tirosina

específicamente. Los receptores de factores de crecimiento que se localizan en la superficie celular suelen ser receptores con actividad tirosina quinasa; la unión de los factores de crecimiento promueve la dimerización de estos receptores que induce la autofosforilación del receptor y la posterior transmisión de señales a nivel intracelular.

En la Tabla 10, se citan los inhibidores de tirosina quinasas en investigación clínica como agentes antitumorales, según la base de datos de ensayos clínicos del National Cancer Institute (NCI).

Inhibidores de la vía de activación del oncogen ras

Las proteínas de la familia Ras son GTPasas implicadas en la transducción de señales intracelulares, regulando el crecimiento y la diferenciación celular. Así, las proteínas Ras

Fármaco en investigación	Mecanismo de acción	Indicación	Ensayos clínicos
STI-571	Inhibición actividad tirosina quinasa del oncogen Bcr/Abl	Glioma o meningioma maligno recurrente	Fase I y II
		Sarcoma de tejidos blandos recurrente o refractario	Fase I y II
		Leucemia mieloide crónica	Fase II
		Tumor estromal gastrointestinal metastásico o no resecable	Fase III
SU5416	Inhibición actividad tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial	Neoplasias hematológicas avanzadas o refractarias	Fase II
ZD1839 (Iressa)	Inhibición actividad tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico	Cáncer renal metastásico	Fase II

Inhibidores de tirosina quinasas en investigación clínica (adaptado del NCI)

Tabla 10

transmiten una gran variedad de señales extracelulares, mediadas por factores de crecimiento y citoquinas, desde los receptores de la superficie celular hasta el citoplasma, activando una serie de proteína quinasas que regulan procesos nucleares y citoplasmáticos. La proteína Ras se sintetiza como un péptido inactivo biológicamente (Pro-Ras) que se activa mediante modificaciones posttranscripcionales que permiten su unión a la superficie de la membrana plasmática, donde ejerce su acción; el primer paso y el más crítico en la activación del Ras es la farnesilación, que está catalizada por la enzima farnesiltransferasa (FTasa).

Se han observado mutaciones de los protooncogenes ras en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos, incluyendo una proporción significativa de carcinomas pancreáticos y colorrectales. Una de las estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer consiste en la inhibición de la farnesilación del precursor inactivo de la proteína Ras, impidiendo así su unión a la superficie celular e inhibiendo la transducción de señales. Para inhibir la farnesilación del Ras, se han diseñado varios inhibidores de la enzima FTasa que están siendo evaluados actualmente en ensayos clínicos. Los datos preliminares sugieren que estos inhibidores de la activación del Ras pueden complementar otros agentes antineoplásicos, habiéndose demostrado efectos

sinérgicos con algunos agentes quimioterápicos.

Anticuerpos monoclonales

La terapia antineoplásica mediante los agentes quimioterápicos tradicionales se caracteriza por la toxicidad significativa a nivel de las células no tumorales, debido al estrecho margen terapéutico de la mayoría de estos fármacos. Las nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer tienen como objetivo actuar selectivamente a nivel de las células tumorales y evitar la exposición de las demás células al agente citotóxico. Una de las aproximaciones terapéuticas de mayor futuro en este sentido la constituyen los anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales, debido a su especificidad antigénica, pueden utilizarse con tres finalidades terapéuticas:

- * estimulación de la respuesta inmune del huésped frente a las células tumorales.
- * interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores.
- * formación de inmunocombinados con mayor actividad antitumoral mediante la unión a agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas.

Rituximab y trastuzumab constituyen los dos anticuerpos monoclonales que han sido aprobados para el tratamiento del cáncer. En la Tabla 11, se exponen las

	Rituximab	Trastuzumab
Estructura	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante.
Mecanismo de acción	Bloqueo específico antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B.	Bloqueo específico receptor factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2).
Indicaciones aprobadas	Tratamiento linfoma no Hodgkin	Tratamiento cáncer de mama metastásico con sobreexpresión del receptor HER-2
Administración y posología	375 mg/m ² /semana x 4 dosis, administrado en perfusión intravenosa	Dosis inicial de carga de 4 mg/kg en perfusión intravenosa, seguida de dosis de 2 mg/kg en perfusión intravenosa semanal
Perfil de seguridad y efectos adversos	- buena tolerancia. - los efectos adversos más frecuentemente descritos son los relacionados con la perfusión intravenosa	- efectos adversos asociados a la administración intravenosa. - cardiotoxicidad, riesgo elevado en regímenes terapéuticos asociados a antraciclinas.

Anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del cáncer.

Tabla 11

indicaciones y características diferenciales de ambos, describiéndose a continuación los datos de eficacia clínica de que se dispone.

Eficacia clínica

a) Rituximab

Rituximab está indicado en el tratamiento del linfoma folicular en estadios III-IV, en quimioresistentes o que están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia.

Ha demostrado su eficacia terapéutica tanto en monoterapia como en asociación a otros tratamientos antineoplásicos. Así, se ha

observado que la adición de rituximab a algunos regímenes quimioterápicos aumenta el beneficio terapéutico. Los estudios clínicos disponibles de la combinación de rituximab con el esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) refieren tasas de respuesta muy elevadas, sin asociarse a efectos adversos adicionales significativos.

b) Trastuzumab

Trastuzumab está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2.

• en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica que hayan sido tratados con al menos dos regímenes quimioterápicos. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con

receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que no esté indicado.

• asociado a paclitaxel, está indicado para el tratamiento de enfermedad metastásica no tratada previamente con quimioterapia y en caso de que no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Anticuerpos monoclonales	Antígeno-diana	Indicación y fases de investigación clínica	
IMC-C225 (cetuximab) Anticuerpo monoclonal quimérico	Receptor factor de crecimiento epidérmico	Cáncer de cabeza y cuello	- eficacia significativa en fase I en asociación a RT en casos no resecables. - ensayo en fase III de RT asociada o no a cetuximab. - datos preliminares de efectos sinérgicos en asociación a QT.
		Carcinoma renal	Ensayo en fase II en estadios avanzados y no resecables
Bevacizumab Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante	Factor de crecimiento vascular endotelial	Cáncer colorrectal	- ensayo en fase II en asociación a QT en pacientes no tratados en estadios avanzados. - ensayo en fase III en asociación a QT en pacientes no tratados en estadios metastásicos.
		Cáncer de mama	- ensayo en fase III en asociación a QT en cáncer de mama metastásico previamente tratado.
		Neuroblastoma de alto riesgo	Ensayo en fase II en asociación a etopósido.
3F8 Anticuerpo monoclonal murino	Gangliósido	Neuroblastoma de alto riesgo	Ensayo en fase II en asociación a etopósido.
HuG1-M195 Anticuerpo monoclonal humanizado	Antígeno celular CD33	Leucemia mieloide aguda	Ensayo en fase II
Campath-1H Anticuerpo monoclonal humanizado	Antígeno CD52 linfocitario	Leucemia linfocítica crónica	Ensayo en fase II en asociación a trasplante de células progenitoras de sangre periférica.

Abreviaturas: RT, radioterapia; QT, quimioterapia.
Anticuerpos monoclonales en investigación clínica (adaptado del NCI)

Tabla 12

Anticuerpos monoclonales en investigación clínica

Rituximab y trastuzumab son los dos anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA hasta el momento para el tratamiento del cáncer. Existen sin embargo varios ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y seguridad de otros anticuerpos monoclonales para el tratamiento de procesos tumorales, algunos de los cuales se citan en la Tabla 12.

Inmunconjugados

Otra estrategia terapéutica para optimizar el tratamiento antineoplásico consiste en combinar las moléculas de anticuerpos monoclonales con sustancias que incrementen la eficacia citotóxica frente a las células tumorales, como fármacos, radioisótopos o toxinas.

Radioisótopos

La conjugación de anticuerpos monoclonales con isótopos radioactivos permite dirigir específicamente el tratamiento radioterápico a las células tumorales, minimizando así los efectos nocivos sobre las células no tumorales. Los radioinmunconjugados están en fase de investigación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Inmunotoxinas

Las inmunotoxinas constituyen una nueva clase de agentes biológicos antitumorales que derivan de la unión de anticuerpos monoclonales con toxinas bacterianas o vegetales.

Su diseño permite la unión y destrucción específica de células cancerígenas que expresan un antígeno específico en su superficie. Las toxinas pueden inducir la muerte celular por inhibición de la síntesis proteica o por inducción de la apoptosis, entre otros. Entre las toxinas vegetales, la ricina es la toxina utilizada con mayor frecuencia para su conjugación con anticuerpos.

Fármacos citotóxicos

Esta aproximación terapéutica presenta una mayor complejidad ya que la conjugación de los anticuerpos monoclonales con fármacos antineoplásicos es químicamente difícil. Sin embargo, una vez conjugados, el inmunconjugado resultante es generalmente estable y presenta efectos secundarios mínimos.

En la Tabla 13, se citan algunos de los inmunconjugados en investigación clínica en el tratamiento del cáncer.

Terapia antiangiogénica

La angiogénesis consiste en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. Los estudios a nivel experimental y en humanos han demostrado que la angiogénesis está implicada en el desarrollo, crecimiento y metastatización de los tumores. Así, se requiere la neovascularización para la progresión de un estadio premaligno a un cáncer invasivo, para facilitar la diseminación sistémica de las células tumorales y para el crecimiento y desarrollo de micrometástasis avasculares.

Radioisótopos	Antígeno diana/ Anticuerpo monoclonal	Isótopo	Indicación	Fases de Investigación clínica
Tositumomab I 131	- antígeno CD20 linfocitario - tositumomab: anticuerpo monoclonal	I 131	Linfoma no Hodgkin	Ensayos en fase II y fase III
Ibritumomab Y 90 tiuxetan (IDEC-Y2B8)	- antígeno CD20 linfocitario - ibritumomab: anticuerpo monoclonal	Y 90	Linfoma no Hodgkin	Ensayos en fase II
Inmunotoxinas	Antígeno diana/ Anticuerpo monoclonal	Toxina	Indicación	Ensayos clínicos
LMB-2 Inmunotoxina recombinante	-antígeno CD25 -anticuerpo monoclonal fracción Fv	Toxina de Pseudomonas aeruginosa modificada	Neoplasias malignas hematológicas	Ensayos en fase I
Fármacos citotóxicos	Antígeno diana/ Anticuerpo monoclonal	Fármaco	Indicaciones	Ensayos clínicos
Gemtuzumab ozogamicina (CMA-676)	- antígeno CD33 - gemtuzumab: anti- cuerpo monoclonal humanizado	Ozogamicina	Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásico	Ensayos en fase II

Inmunocombinados en investigación clínica en el tratamiento del cáncer (adaptado del NCI)

Tabla 13

En la actualidad, las aplicaciones clínicas de la angiogénesis en investigación se fundamentan en dos aspectos:

- cuantificación de la angiogénesis con fines diagnósticos y pronósticos.
- inhibición de la angiogénesis para frenar el crecimiento tumoral. En la Tabla 14, se describen algunos de los ensayos clínicos actuales con agentes antiangiogénicos.

Terapia génica

La terapia génica es una modalidad terapéutica mediante la cual un gen funcionante se inserta en una célula con el objetivo de corregir una anomalía metabólica o para introducir una nueva función. El cáncer es el resultado de una mutación o una pérdida de material genético dentro de las células, por lo que la terapia génica puede ser una buena modalidad terapéutica para

corregir estas alteraciones.

Métodos de transferencia de genes

La utilidad clínica de la terapia génica depende de los avances en la tecnología de los vectores de transferencia génica y del desarrollo de la seguridad, eficiencia y flexibilidad de los sistemas de transporte actuales de genes.

a) Vectores virales : muchas de las técnicas de transferencia génica utilizan virus para introducir el material genético debido a que los virus en la mayoría de los casos pueden vehicular genes en las células con mayor eficiencia en comparación con otros métodos que no utilicen virus.

a.1) Vectores retrovirales: el gen a transferir se inserta en las regiones codificadoras de proteínas del virus, lo que

Fármaco	Indicación	Fases de investigación clínica
Inhibición de la degradación de la matriz extracelular		
Marimastat	Cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama	Fase III
COL-3	Tumores cerebrales	Fases I y II
Neovastat	Cáncer renal, cáncer de pulmón no microcítico	Fase III
BMS-275291	Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico	Fases II y III
Inhibición directa de las células endoteliales		
Talidomida	Melanoma en estadio avanzado Cáncer de ovario, próstata metastásico, hígado; mieloma múltiple; sarcoma de Kaposi. Cáncer de pulmón no microcítico, próstata no metastásico, riñón; mieloma múltiple refractario	Fases I y II Fase II Fase III
Escualamina	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario	Fase II
Endostatina	Tumores sólidos	Fase I
Bloqueo de estimuladores de la angiogénesis		
SU5416	Cáncer de próstata, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer renal metastásico, cáncer de cabeza y cuello avanzado o recurrente. Cáncer colorrectal metastásico	Fase II Fase III
SU6668	Tumores en estadios avanzados	Fase I
Bevacizumab*	Cáncer renal metastásico Cáncer colorrectal avanzado no tratado	Fase II Fase II con QT
Inhibición de las integrinas de la superficie endotelial		
EMD 121974	Sarcoma de Kaposi Glioma anaplásico progresivo o recurrente	Fase I Fases I y II
Otros mecanismos de acción inespecíficos		
CAI	Tumores sólidos Cáncer de ovario, cáncer renal metastásico	Fase I con QT Fase II
IL-12	Sarcoma de Kaposi	Fases I y II
IM862	Cáncer de colon y recto metastásicos no tratados Sarcoma de Kaposi	Fase II Fase III

Abreviaturas: QT, quimioterapia * Anticuerpo monoclonal inhibidor de la angiogénesis (también descrito en la Tabla 11)

Inhibidores de la angiogénesis en investigación clínica (adaptado del NCI)

Tabla 14

incapacita la replicación competente de este tipo de vectores. La ventaja de estos vectores es la posibilidad de integración estable en el interior del genoma de la célula huésped (provirus) con ausencia de expresión de las proteínas virales. Las desventajas de este método son los bajos títulos obtenidos de virus, la baja actividad in vivo debido a la inactividad viral mediada por el complemento y la toxicidad potencial de los retrovirus por generación de una replicación competente en el interior del organismo o por inducción de mutagénesis por integración aleatoria del provirus en el interior del genoma de la célula huésped.

a.2) Vectores adenovirales: la transferencia génica mediante adenovirus puede ser llevada a cabo en muchas células, en fase de división celular o no, con gran eficiencia y pudiendo dar lugar a altos niveles de expresión génica. Sin embargo, la expresión del material transgénico es temporal y se pierde al dividirse la célula infectada, debido a que el ADN adenoviral existe de forma episomal en el interior celular, con poca o nula incorporación en el genoma de la célula huésped. Para algunas estrategias terapéuticas, estos niveles elevados de expresión génica transitoria pueden ser adecuados pero para otras aproximaciones terapéuticas se requiere una expresión génica más prolongada. Otro inconveniente potencial de la administración in vivo de los vectores adenovirales es su capacidad de desen-

cadenar una respuesta inmune por parte del huésped. Para soslayar este inconveniente, se están diseñando una segunda generación de vectores adenovirales que permita disminuir su inmunogenicidad.

a.3) Otros vectores virales: el virus adeno-asociado es un miembro de la familia de los parvovirus que puede replicarse únicamente en presencia de un virus coinfectante, como puede ser el adenovirus.

b) Métodos no virales: los métodos no virales son más convenientes y presentan una mayor seguridad respecto a los métodos virales de transferencia génica. Sin embargo, la mayoría de los métodos de transferencia génica no virales actuales producen una expresión génica transitoria y una menor eficiencia de transferencia génica en comparación con la mayoría de los vectores virales. Algunos ejemplos de este tipo de vectores de transferencia génica son la electroporación de células, la inyección directa del ADN en el interior celular y las formulaciones de lípidos catiónicos unidos al ADN.

Estrategias terapéuticas en la terapia génica del cáncer

a) Modificación genética de la respuesta inmune

a.1) Inmunización activa
- modificación de las células tumorales

con genes que aumentan la inmunogenicidad tumoral: inmunización del paciente con células tumorales modificadas por la introducción de genes de citoquinas (IL-2, GM-CSF) o moléculas coestimuladoras (molécula B-7), mediante transferencia ex vivo o in vivo.
- inmunización con antígenos codificados por genes del tumor: vacunas tumorales recombinantes.

a.2) Modificación genética de las células inmunes efectoras.

- aumento de la supervivencia de las células inmunes: transducción de linfocitos específicos del tumor con el gen de la IL-2 o con el gen de su receptor para aumentar su supervivencia in vivo.

- aumento del reconocimiento tumoral: utilización de genes de nuevos receptores para permitir a los linfocitos reconocer nuevas dianas en las células tumorales.

- aumento de la eficacia antitumoral de las células inmunes: transducción de los linfocitos que infiltran el tumor con el gen del factor de necrosis tumoral (TNF) para obtener concentraciones elevadas de esta citoquina en el lugar del tumor, evitando su toxicidad sistémica.

b) Modificación de tumores con genes que tienen efectos antitumorales directos

b.1) Genes supresores de tumores: sustitución de genes supresores de tumores mutados o deletados para disminuir el crecimiento tumoral. Los genes supresores de tumores regulan el crecimiento celular y su mutación o delección puede producir un fenotipo maligno.

b.2) Oligodesoxinucleótidos antisentido y ribozimas: permiten disminuir la expresión de los productos de oncogenes activados.

b.3) Genes suicidas: transferencia de genes que producen sustancias tóxicas para la célula, como el gen HSV-TK, que codifica la timidina quinasa del virus herpes simple. Pueden utilizarse promotores específicos tumorales para disminuir la toxicidad sistémica.

c) Introducción de genes dentro de células madre hematopoyéticas para disminuir la toxicidad de la quimioterapia.

c.1) Genes de resistencia a fármacos: transducción de células de la médula ósea con genes de resistencia a múltiples fármacos (gen MDR) para disminuir la toxicidad del tratamiento quimioterápico subyacente.

En la actualidad, existen varios ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y seguridad de la terapia génica para el tratamiento del cáncer. En la Tabla 15, se citan los ensayos clínicos actuales con terapia génica en fases II y III según la base de datos de ensayos clínicos del NCI.

Vacunas tumorales

Una de las estrategias biológicas terapéuticas para el tratamiento del cáncer consiste en el desarrollo de vacunas que permitan aumentar la inmunogenicidad tumoral. Las vacunas tumorales en investigación no tienen como objetivo la preven-

Terapia génica en investigación	Mecanismo de acción	Indicación	Fases de investigación clínica
Oligonucleótido antisentido G3139	Inhibición expresión del gen bcl-2	Cáncer colorrectal recurrente o metastásico	Fases I y II
Leuvectin (VCL-1102)	Transferencia gen IL-2 en las células tumorales	Cáncer de próstata	Fases I y II
Allovectin-7	Transferencia gen HLA-B7	Melanoma en estadios III y IV Melanoma metastásico	Fase II Fase III en asociación a QT
SCH 58500 (rAd/p53)	Transfección gen p53	Cáncer de ovario epitelial en estadio III, cáncer peritoneal primario	Fases II y III en asociación a QT

Abreviaturas: QT, quimioterapia
Ensayos clínicos con terapia génica en el tratamiento del cáncer (adaptado del NCI)

Tabla 15

ción, sino el tratamiento del cáncer ya establecido.

Así, el objetivo principal de una vacuna tumoral es estimular al sistema inmunitario del paciente para atacar y destruir las células tumorales.

Uno de los factores que ha contribuido al auge de la investigación clínica en el campo de las vacunas tumorales ha sido el reconocimiento de la importancia crítica de los linfocitos T en la respuesta inmune antitumoral. Así, la mayoría de las vacunas frente al cáncer que se están desarrollando en la actualidad tienen como objetivo inducir respuestas inmu-

nes antitumorales de los linfocitos T que sean específicas de un antígeno o epítopo antigénico.

Fuentes de antígenos para las vacunas frente al cáncer

Las vacunas tumorales pueden estar formadas por células tumorales enteras o por antígenos tumorales específicos.

a) Vacunas tumorales celulares: debido a que muchos de los antígenos expresados por los tumores todavía no han sido identificados, las células tumorales enteras constituyen la mejor fuente para la obtención de antígenos inmu-

nizantes. Las vacunas tumorales celulares pueden ser autólogas o alogénicas. Para la obtención de este tipo de vacunas, las células tumorales se extraen del paciente y se cultivan in vitro, modificándose posteriormente las células obtenidas para aumentar su inmunogenicidad y disminuir su tumorigenicidad. Una de las estrategias para aumentar la inmunogenicidad de este tipo de vacunas es la introducción de genes que codifican citoquinas o moléculas coestimuladoras en el interior de las células tumorales; las citoquinas estimulan la presentación de los antígenos tumorales específicos a las células presentadoras de antígenos (APC) o estimulan la activación de linfocitos específicos del tumor.

b) Vacunas tumorales antigénicas: este tipo de vacunas están constituidas por uno o más antígenos tumorales. Existen varias estrategias para la obtención y administración de vacunas antígeno-específicas:

- Vacunas con ADN plasmídico que contiene el gen que codifica el antígeno tumoral.
 - Vacunas recombinantes virales y bacterianas.
 - Vacunas peptídicas o proteicas que liberan el antígeno tumoral junto con adyuvantes inmunológicos.
 - Vacunas con células dendríticas
- Las células dendríticas actúan como células presentadoras de antígenos, facilitando la activación de los linfocitos T.

Experiencia clínica

A pesar de que todavía no se dispone de ninguna vacuna tumoral autorizada para el tratamiento del cáncer, se están desarrollando varios ensayos clínicos, describiéndose en la Tabla 16 algunos de los ensayos clínicos actuales en fase III según la base de datos del NCI.

Vacuna tumoral	Indicación
Theratope	Cáncer de mama metastásico
APC8015	Adenocarcinoma de próstata metastásico hormono-refractario
CancerVax	Melanoma en estadios III y IV
Antígeno gp100	Melanoma cutáneo metastásico

Vacunas tumorales en investigación clínica en fase III (adaptado del NCI).

Tabla 16

Bibliografía

ASCO ad hoc colony-stimulating factor guidelines expert panel: American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines.
J Clin Oncol 1994;12:2471-508.

ASCO Health Services Research Committee: American Society of Clinical Oncology update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines.
J Clin Oncol 1996;14:1957-60.

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A et al.
Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer.
J Clin Oncol 2000; 18 (19):3339-45.

Cercós AC, Escrivá JJ, Esteban MJ, Marqués MR, Sánchez S.
Tratamiento sistémico (2): nuevos enfoques.
En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editores.
El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar. Madrid: Editores Médicos, S.A.; 1997. Módulo 3. p. 1-60.

DeVita VT.
Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000. p. 333-47.

Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Micromedex Inc. Denver Colorado. (Vol.106;2000):
* Drug Evaluation Monograph of Amifostine.
* Drug Evaluation Monograph of Dexrazoxane.
* Drug Evaluation Monograph of Erythropoietins.
* Drug Evaluation Monograph of Filgrastim.
* Drug Evaluation Monograph of Leucovorin.
* Drug Evaluation Monograph of Mesna.
* Drug Evaluation Monograph of Rituximab.
* Drug Evaluation Monograph of Trastuzumab.

Espinosa E, Zamora P, Ordóñez A.
Principios de quimioterapia intensiva.
En: González-Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores.
Oncología clínica. 1. Fundamentos y patología general. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U.; 1998. p. 445-56.

Greten TF, Jaffee EM.
Cancer vaccines.
J Clin Oncol 1999; 17:1047-60.

Griffin JD.
Factores de crecimiento hematopoyético.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000. p. 2641-58.

Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G et al.
American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants.
J Clin Oncol 1999; 17(10):3333-55.

Hryniuk WM, Bush H.
The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1984;2:1281-8.

Hryniuk WM.
The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy.
Imp Adv Oncol 1988;12:1-41.

Hwu P, Rosenberg SA.
Terapia génica del cáncer.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana y Aran Ediciones, SA; 2000. p. 3005-22.

Iannucci A.
Management of Hematological Malignancies.
Finley RS, Balmer C, editores.
Concepts in Oncology Therapeutics. 2ª ed. Society of Health-System Pharmacists, Inc.; Bethesda: American 1998. p. 231-50.

Links M, Lewis C.
Chemoprotectants A review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy.
Drugs 1999; 57(3):293-308.

Livingston RB.
Dose intensity and high dose therapy.
Cancer 1994;74:1177-82.

National Cancer Institute. Angiogenesis inhibitors in clinical trials
(actualizado el 20/02/01). Disponible en: URL: <http://cancertrials.nci.nih.gov/news/angio/table.html>.

National Cancer Institute. Current Phase III, randomized high dose chemotherapy trials with progenitor cell support in breast cancer treatment and supportive care studies
(actualizado el 16/10/00). Disponible en: URL: <http://www.cancertrials.nci.nih.gov/types/breast/treatment/transplant/trials.html>.

National Cancer Institute. NCI's clinical trials database.
Disponible en: URL: <http://cancernet.nci.nih.gov/trialsrch.shtml>.

Restifo NP, Sznol M.
Vacunas contra el cáncer.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000. p. 3023-43.

Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD.
Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development.
J Clin Oncol 1999; 17:3631-52.

Savarese DMF, Hsieh Ch, Stewart FM.
Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors.
J Clin Oncol 1997;15 (8):2981-95.

Schuchter LM, Meropol N, Glick JH.
Protectores de radiación y quimioterapia.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA/Arán Ediciones, SA; 2000. p. 3087-92.

Smith BR.
Stem cell transplantation.
En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores.
Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5ª ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1997. p. 2621-39.

Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J.
Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients.
J Clin Oncol 2001; 19: 1207-25.

Wiggins LE. Bone Marrow Transplantation.
En: Finley RS, Balmer C, editores.
Concepts in Oncology Therapeutics. 2ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 1998. p. 251-67.

Cuestionario Solo una respuesta es válida.

1. Las funciones básicas de un servicio de farmacia son:

- a) La adquisición y la distribución.
- b) Realizar estudios de uso de los medicamentos.
- c) Organizar una unidad de farmacocinética.
- d) Aplicar cuestionarios de calidad de vida.
- e) Las respuestas c) y d) son correctas.

2. A partir del Informe Abril se establece el concepto de que:

- a) La salud no tiene precio.
- b) El acceso al sistema sanitario debe de ser universal.
- c) La salud tiene un precio.
- d) Los hospitales van a desaparecer.
- e) Las respuestas a) y c) son correctas.

3. Las principales causas de muerte en la población general son:

- a) De origen cardiovascular.
- b) De origen neurológico.
- c) Proceden de fallos en los sistemas de control del crecimiento celular.
- d) Por causas no sanitarias.
- e) Todas las anteriores respuestas son correctas.

4. Qué estructura se sugiere que deberá de complementar la actividad de la Comisión de Farmacia

- a) El grupo de estudios de calidad.
- b) Los centros de consumo y gestión analítica.
- c) La Comisión de Ética Asistencial.
- d) La Comisión de Infecciones.
- e) Las respuestas b) y d) son correctas.

5. La terapia antirretroviral ha tenido un impacto claro y medible sobre:

- a) La supervivencia y la calidad de vida de los pacientes VIH.
- b) La disminución del número de tomas en los tratamientos de los pacientes VIH.
- c) La disminución de hepatitis C en los pacientes VIH.
- d) La ausencia de efectos adversos en los pacientes VIH.
- e) Ninguna respuesta es correcta.

6. Los servicios de farmacia de hospital están obligados a atender la dispensación a:

- a) Pacientes con intoxicaciones por humos.
- b) Pacientes a tratamiento con medicamentos de uso hospitalario.
- c) Pacientes dados de alta en el hospital.
- d) Todas son correctas.
- e) Las respuestas b) y d) son correctas.

7. Los sistemas de utilización del medicamento deben procurar:

- a) La optimización de resultados clínicos.
- b) La optimización del empleo de los recursos económicos.
- c) La satisfacción del paciente.
- d) Todas son verdaderas.
- e) Todas las respuestas son incorrectas.

8. Los servicios de farmacia pueden mejorar el sistema de uso del medicamento a través de:

- a) La puesta en marcha repentina de programas de etiquetado por colores.
- b) La reducción indiscriminada de los inventarios de los botiquines en las plantas.
- c) Favorecer la existencia de sistemas de información integrados.
- d) Todas son ciertas.
- e) Las respuestas b) y c) son correctas.

9. Un medicamento obtenido por tecnología de ADN recombinante, se puede registrar por:

- a) El procedimiento nacional.
- b) El procedimiento de reconocimiento mutuo.
- c) Puede ser por procedimiento nacional y por el procedimiento centralizado.
- d) Sólo por el procedimiento centralizado.
- e) Siempre por el procedimiento de reconocimiento mutuo.

10. El registro de un medicamento con radioisótopos se realizará:

- a) Siempre siguiendo el procedimiento nacional.
- b) Sólo por el procedimiento de reconocimiento mutuo.
- c) Siempre por procedimiento centralizado.
- d) Dependerá del tipo de radiofármaco que se tenga que seguir el procedimiento centralizado.
- e) Dependiendo del tipo de radiofármaco se puede elegir el procedimiento centralizado.

11. Los medicamentos nuevos obtenidos a partir de sangre o plasma humano requieren un registro:

- a) Obligatoria y centralizado.
- b) Voluntariamente se puede seguir el registro centralizado.
- c) Sólo por registro de reconocimiento mutuo.
- d) Sólo por registro nacional.
- e) Siempre por registro nacional y de reconocimiento mutuo.

12. El Comité de especialidades farmacéuticas de la AEEM (EMEA):

- a) Autoriza las especialidades farmacéuticas presentadas en el registro centralizado.
- b) Autoriza las especialidades farmacéuticas presentadas en el registro de mutuo reconocimiento.
- c) Siempre dictamina sobre el expediente de mutuo reconocimiento.
- d) Algunas veces dictamina en el expediente del procedimiento centralizado.
- e) Algunas veces dictamina en el procedimiento de mutuo reconocimiento.

13. El adecuado suministro y abastecimiento de medicamentos es función:

- a) Siempre de las administraciones sanitarias de las CCAA.
- b) De la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- c) De la Subdirección General de Medicamentos de uso humano.
- d) De la Agencia Española del Medicamento.
- e) De la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos.

14. Si se presenta el registro de una especialidad farmacéutica genérica:

- a) El informe del comité de evaluación de medicamentos no es preceptivo.
- b) No es necesario que se presenten pruebas químicas, farmacéuticas y biológicas.
- c) No es necesario que se presenten pruebas toxicológicas y farmacológicas.
- d) Las respuestas a) y b) son correctas.
- e) Las respuestas a) y c) son correctas.

15. Si se obtiene una autorización por el procedimiento centralizado se puede comercializar:

- a) Inmediatamente en todos los países de la UE.
- b) No se puede comercializar hasta que la EMEA dé la autorización del precio.
- c) No se puede comercializar hasta que la EMEA dé la autorización del material de acondicionamiento.
- d) El laboratorio debe cumplir en cada país con las normas que rigen para el material de acondicionamiento, precio y financiación.
- e) Las respuestas a) y d) son correctas.

16. En las Especialidades farmacéuticas publicitarias:

- a) El farmacéutico tiene un margen del 33% sobre PVL.
- b) El farmacéutico tiene un margen del 33% sobre PVF.
- c) El farmacéutico tiene un margen del 33% sobre PVP.
- d) El farmacéutico tiene un margen del 33% sobre PVPIVA.
- e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

17. Una especialidad farmacéutica excluida de la Seguridad Social puede dispensarse:

- a) Siempre en un servicio de farmacia de hospital a enfermos ambulatorios.
- b) En el servicio de farmacia de hospital de la Seguridad Social para los enfermos ingresados.
- c) Con cargo a la Seguridad Social en la oficina de farmacia si la indicación está incluida en la prestación farmacéutica.
- d) Nunca puede dispensarse con cargo a la Seguridad Social.
- e) Las respuestas b) y c) son correctas.

18. ¿Cuál de los siguientes fármacos no es sustituable siquiera por causa legítima?

- a) Zidovudina.
- b) Nitroglicerina.
- c) Azatioprimina.
- d) Digitoxina.
- e) Dexametasona.

19. ¿Qué significa EQ en el cupón precinto de una especialidad farmacéutica?

- a) Equivalente químico.
- b) Bioequivalente.
- c) Especialidad químicamente idéntica.
- d) Exenta de principios químicos.
- e) Excipientes cuestionados.

20. ¿Cuál es el margen del farmacéutico dispensador en una EFG de PVL superior a 13035 PTA?

- a) 33 por 100 del PVP.
- b) 27.9% hasta 13035 + 33% del resto, siempre del PVP.
- c) 1384 + 5580 = 6964 PTA.
- d) 5580 PTA.
- e) 27.9% del PVP.

21. ¿Cuál es el ahorro del farmacéutico de hospital por la compra al Laboratorio de una especialidad farmacéutica de PVL < 13.035 PTA frente a la compra al mayorista (sin tener en cuenta el IVA)?

- a) 9.6% + 27.9% del PVP = 37.5%.
- b) 33% del PVP.
- c) 9.6% del PVF.
- d) 27.9% del PVP.
- e) 9.6% del PVF + 27.9% del PVP.

22. ¿Qué significa la H en una especialidad farmacéutica?

- a) Que sólo puede utilizarse en tratamientos en el medio hospitalario.
- b) Que en ningún caso puede dispensarse en la oficina de farmacia.
- c) Que sólo pueden suministrarla los Servicios de Farmacia de los Hospitales.
- d) Que es de uso preferente en el Hospital.
- e) Que debe prescribirla un médico del Hospital.

23. En una receta se prescribe por una DOE + Laboratorio y el farmacéutico no posee la especialidad en existencia; por "causa legítima", ¿qué tiene que dispensar?

- a) Una DOE de otro Laboratorio.
- b) Una marca comercial que corresponda al DOE prescrito.
- c) Una EFG del DOE prescrito.
- d) La equivalente más económica.
- e) Todas las opciones son válidas.

24. En una receta del SNS se prescribe mediante DOE. El farmacéutico tendrá que dispensar:

- a) Una especialidad farmacéutica cualquiera de precio < PR.
- b) Una especialidad farmacéutica EQ de precio < PR.
- c) Una EFG-EQ de precio < PR.
- d) La EFG más barata de las de precio < PR.
- e) Una DOE de precio < PR.

25. Una EFG perteneciente a un conjunto homogéneo se identificará mediante:

- a) DOE.
- b) DOE + nombre o marca del titular.
- c) DOE + EFG.
- d) DOE + EFG +EQ.
- e) DOE + nombre o marca del titular + EFG + EQ.

26. Se autoriza una nueva EFG de presentación con conjunto homogéneo aprobado y precio de referencia. ¿Cuándo se incorpora al conjunto homogéneo?

- a) A comienzos de año.
- b) Inmediatamente y no se afecta el precio de referencia.
- c) Inmediatamente y se modifica el precio de referencia.
- d) Tan pronto se modifique el precio de referencia.
- e) Transcurrido un año desde la fijación del precio de referencia.

27. Se prescribe mediante receta del SNS una especialidad farmacéutica de PVP superior al PR. ¿En qué caso podrá dispensarla el farmacéutico?

- a) Cuando le conste que el paciente la utiliza habitualmente.
- b) Si se trata de una EQ.
- c) Si se acompaña de informe médico justificativo de la improcedencia de la sustitución.
- d) Si el paciente afirma que cualquier otra le produce una alergia.
- e) En ningún caso.

28. GH es un paciente que presenta un linfoma no Hodgkin quimiosensible en recaída y es programado para QT en altas dosis con rescate hematopoyético mediante TPH autólogo de sangre periférica. Se prescribe el siguiente régimen: ciclofosfamida 4 g/m² IV el día 1 con G-CSF 10 (µg/kg/día a partir del día 2. El objetivo primario de este régimen es:

- a) Movilizar las células progenitoras desde médula ósea a sangre periférica.
- b) Eliminar la contaminación tumoral del producto celular obtenido de sangre periférica.
- c) Proporcionar actividad citotóxica contra el LNH.
- d) Disminuir el número de linfocitos circulantes previamente a la obtención de los progenitores hematopoyéticos.
- e) Inmunosuprimir el paciente para garantizar la prevención de la enfermedad de injerto contra el huésped.

29. El TPH es una modalidad terapéutica claramente establecida en las siguientes patologías excepto:

- a) Leucemia mieloblástica aguda.
- b) Cáncer de mama metastásico.
- c) Leucemia mieloide crónica.
- d) Linfoma no Hodgkin.
- e) Mieloma múltiple.

30. Las guías de utilización de G-CSF y GM-CSF basadas en la evidencia apoyan las siguientes indicaciones:

- a) Terapia de soporte en neutropenia febril instaurada sin signos de deterioro clínico.
- b) Profilaxis primaria tras quimioterapia mielosupresora si la incidencia esperada de neutropenia febril es >15%.
- c) Administración tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- d) Tratamiento estándar para disminuir la severidad y duración de la neutropenia inducida por quimioterapia de inducción en todos los pacientes con leucemia aguda.
- e) Aumento de intensidad de dosis de quimioterapia mieloablativa.

31. ¿Después de qué tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos es más probable que aparezca la enfermedad aguda de injerto contra el huésped (EICH o GVHD)?

- a) Trasplante alogénico.
- b) Trasplante autólogo.
- c) Trasplante autólogo sin técnicas de purificación para eliminar las células tumorales contaminantes.
- d) Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.
- e) Trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea.

32. Indicar cual de las siguientes afirmaciones referentes a la utilización de agentes de rescate es correcta:

- a) Un valor elevado de eritropoyetina endógena basal representa un valor predictivo positivo para la respuesta a la administración de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer.

- b) La amifostina está recomendada por la ASCO en la prevención de la mucositis inducida por radioterapia.
- c) La FDA contempla el uso del dexrazosano para la reducción de la incidencia y severidad de la miocardiopatía asociada a la administración de doxorubicina en mujeres con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de la misma de 300 mg/m².
- d) La administración de leucovorin como agente de rescate tras la terapia con altas dosis de metotrexato evita la necesidad de proceder a una hidratación forzada y alcalinización de orina en las primeras 24h posteriores a la infusión del citostático.
- e) La ASCO establece en sus guías de utilización de agentes protectores frente a los efectos de la quimioterapia y radioterapia la dosis de mesna para la prevención del daño urotelial inducido por dosis estándar de ifosfamida y ciclofosfamida.

33. La principal característica diferencial de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer es su:

- a) Especificidad.
- b) Multiplicidad.
- c) Longevidad.
- d) Afinidad.
- e) Pasividad.

34. ¿Cuál de los siguientes agentes puede conjugarse con anticuerpos monoclonales aumentando así su eficacia antitumoral?

- a) Toxinas.
- b) Fármacos citotóxicos.
- c) Radioisótopos.
- d) Todos ellos.
- e) Ninguno de ellos.

35. Rituximab es un anticuerpo monoclonal que está aprobado para el tratamiento de:

- a) Cáncer de mama.
- b) Linfoma no Hodgkin.
- c) Leucemia mieloide aguda.
- d) Cáncer colorrectal.
- e) Melanoma.

36. La administración de células tumorales o partes específicas de estas células a pacientes con cáncer con el fin de estimular al sistema inmunitario para combatir el tumor se refiere a:

- a) Anticuerpos monoclonales.
- b) Citoquinas.
- c) Vacunas tumorales.
- d) Vacuna BCG.
- e) Inmunotoxinas.

37. La estrategia terapéutica que consiste en la inserción de un gen funcional dentro de una célula humana para corregir un defecto genético o parainducir una nueva función se conoce como:

- a) Híbrido.
- b) Terapia génica.
- c) Terapia con anticuerpos monoclonales.
- d) Terapia antiangiogénica.
- e) Radioinmunoterapia.

Hoja de respuestas del Módulo 1

Nombre y apellidos:

Nº D.N.I.:

Domicilio completo:

C.P.: Población:

Provincia: Teléfono/Fax contacto

Puntuación obtenida respecto al grupo

Puntuación general

NOTA MUY IMPORTANTE: No serán tenidas en cuenta aquellas hojas respuesta que no estén cumplimentadas de forma legible (letra de imprenta o mecanografiada) y con todos los datos solicitados

Preguntas

- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 4 | <input type="checkbox"/> | 5 | <input type="checkbox"/> | 6 | <input type="checkbox"/> | 7 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> |
| 9 | <input type="checkbox"/> | 10 | <input type="checkbox"/> | 11 | <input type="checkbox"/> | 12 | <input type="checkbox"/> | 13 | <input type="checkbox"/> | 14 | <input type="checkbox"/> | 15 | <input type="checkbox"/> | 16 | <input type="checkbox"/> |
| 17 | <input type="checkbox"/> | 18 | <input type="checkbox"/> | 19 | <input type="checkbox"/> | 20 | <input type="checkbox"/> | 21 | <input type="checkbox"/> | 22 | <input type="checkbox"/> | 23 | <input type="checkbox"/> | 24 | <input type="checkbox"/> |
| 25 | <input type="checkbox"/> | 26 | <input type="checkbox"/> | 27 | <input type="checkbox"/> | 28 | <input type="checkbox"/> | 29 | <input type="checkbox"/> | 30 | <input type="checkbox"/> | 31 | <input type="checkbox"/> | 32 | <input type="checkbox"/> |
| 33 | <input type="checkbox"/> | 34 | <input type="checkbox"/> | 35 | <input type="checkbox"/> | 36 | <input type="checkbox"/> | 37 | <input type="checkbox"/> | | | | | | |