

Nuevos fármacos para una nueva era en el carcinoma colorrectal avanzado

JOAN MAUREL Y CRISTINA NADAL

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínic. Barcelona.

El cáncer colorrectal metastásico es una enfermedad frecuente y con un pronóstico infausto siendo la supervivencia a 2 años inferior al 20%. Los esquemas actuales de quimioterapia han conseguido mejorar la respuesta tumoral con un impacto modesto en la supervivencia. Es necesario definir *a priori* qué pacientes pueden beneficiarse de los esquemas actuales de quimioterapia y también desarrollar estudios clínicos con nuevos fármacos con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes.

Àxel Oliveras



Puntos clave

Todos los pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) metastásico y buen estado general (*performance status* 0-2) deben tener la posibilidad de recibir tratamiento quimioterápico.

Los pacientes con CCR metastásico deberían estratificarse en función de criterios de riesgo.

En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con CCR metastásico con buen estado general y niveles séricos de LDH inferiores a 1,5 veces el límite de la normalidad contempla la combinación de oxaliplatino o CPT11 con 5FU.

La realización de estudios prospectivos con tratamientos dirigidos (tratamiento a la carta) o con nuevos fármacos no citotóxicos en monoterapia o en combinación es fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Quimioterapia en el carcinoma colorrectal avanzado

El carcinoma colorrectal (CCR) es la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer, siendo la incidencia en EE.UU. de 140.000 nuevos casos al año. Varios estudios han demostrado el beneficio de la quimioterapia con 5-fluorouracilo (5FU) en el CCR metastásico en relación con el tratamiento de soporte en términos de supervivencia y calidad de vida^{1,2}. En pacientes con buen estado general (*performance status* 0-2) siempre está indicado el tratamiento sistémico con quimioterapia. Estudios aleatorizados han demostrado un aumento de la respuesta tumoral empleando 5FU en infusión continua frente al esquema de la Clínica Mayo que contempla la administración en embolada aunque sin que ello se traduzca en un claro beneficio en el pronóstico, siendo la mediana de supervivencia entre 14-15 meses³. A mediados de los años noventa, dos fármacos con un mecanismo distinto al de la inhibición de la timidilato sintasa (TS) obtuvieron un porcentaje de respuesta elevado en pacientes refractarios a 5FU. El primero de ellos, oxaliplatino, es un derivado del platino que actúa intercalando un radical en la cadena de ADN. La actividad del fármaco es del 10-15% en monoterapia tras fallo a 5FU⁴. El segundo de ellos, irinotecan (CPT11), es un inhibidor de la topoisomerasa I y presenta una actividad del 15% en pacientes refractarios a 5FU⁵. Hasta el momento, se han realizado cuatro estudios aleatorizados que comparan la combinación de irinotecan u oxaliplatino con 5FU frente a 5FU⁶⁻⁹. En ellos, la combinación de fármacos ha permitido un aumento de las respuestas objetivas (40-50% frente a 15-20%, respectivamente) y una mejoría en la supervivencia en dos de los estudios, aunque menos del 20% de pacientes siguen vivos a los 2 años del diagnóstico. Actualmente, la combinación de oxaliplatino-5FU/LV o CPT11-5FU/LV puede considerarse el tratamiento estándar en primera línea. Nuevos fármacos inhibidores de la TS como capecitabina han demostrado una eficacia parecida al 5FU en embolada en estudios aleatorizados¹⁰. En la actualidad se están llevando a ca-

bo estudios prospectivos que comparan la eficacia de las combinaciones de oxaliplatino o CPT11 con los nuevos inhibidores de TS (raltitrexet y capecitabina) frente a las combinaciones con 5FU. Las respuestas en segunda línea con CPT11-5FU en pacientes que progresan a oxaliplatino-5FU son inferiores al 5%, mientras que con oxaliplatino-5FU en los pacientes que progresan tras CPT11-5FU son del 15%¹¹. Este bajo porcentaje de respuestas y el hecho de que éstas se consigan en pacientes que inicialmente eran sensibles al tratamiento y con un excelente estado general demuestra que es necesario desarrollar nuevas estrategias de tratamiento tras la progresión a fármacos de primera línea.

Es importante señalar que muchos de los estudios realizados en los que se evalúan nuevos fármacos para el tratamiento del CCR metastásico sufren sesgos de selección. En la mayoría de ellos se excluyen los pacientes con criterios de mal pronóstico (por ejemplo, concentración sérica de fosfatasa alcalina superior a 5 veces el límite de la normalidad) mientras que incluyen pacientes con enfermedad hepática exclusiva y resecable (tabla 1). Por ello, la supervivencia obtenida en estos estudios no es comparable con la observada en aquellos realizados a principios de los noventa con tratamiento soporte. Con el fin de solventar esta limitación, es importante definir subgrupos de pacientes con pronóstico distintos (tabla 2). En este sentido, en el subgrupo de mal pronóstico que agrupa a los pacientes con *performance status* 2 o niveles séricos de LDH o fosfatasa alcalina superior a 1,5 o 5 veces el límite superior de la normalidad y que presentan una mediana de supervivencia de 6-10 meses, no está definido el mejor tratamiento quimioterápico. En el estudio aleatorizado de Saltz, los pacientes con niveles elevados de LDH con buen estado general (*performance status* 0 ó 1) presentaban una supervivencia de 10 meses tanto en el brazo de 5FU/LV como en el de CPT11-5FU/LV. Un segundo subgrupo de pacientes con enfermedad limitada al hígado potencialmente resecable y con niveles de LDH normales presentan un mejor pronóstico y es dudosa su inclusión en series de quimioterapia paliativa. Por último, un tercer subgrupo estaría constituido por pacientes con más de un ór-

Tabla 1. Factores pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Grupo	Factores	Frecuencia	Riesgo relativo	Cirugía	Supervivencia ¹	Tratamiento
MP ²	LDH >1,5 FA >2,5 PS 2	20-25%	ND	no	6-9	ND
PI ³	LDH <1,5 PS 0,1	60-70%	40-50%	no	14-18	CPT11/5FU oxaliplatino/5FU
BP ⁴	hepática < 8 lesiones LDH <1,5	20-30%	ND	sí	> 24	ND

ND: no definido.
¹Supervivencia: datos expresados como mediana (meses).
²MP: mal pronóstico.
³PI: pronóstico intermedio.
⁴BP: buen pronóstico.

gano afectado o enfermedad extrahepática, nivel sérico de LDH inferior a 1,5 veces el límite de la normalidad y buen estado general (*performance status* 0 o 1). En este subgrupo de pacientes estaría indicado la quimioterapia en combinación (CPT11-5FU o oxaliplatino-5FU) en lugar de 5FU en monoterapia.

Estrategias para aumentar la respuesta al tratamiento quimioterápico

A pesar de los avances alcanzados en términos de respuesta tumoral, es importante recordar que los pacientes continúan siendo tratados de forma empírica, de manera que antes de empezar el tratamiento se desconoce qué pacientes responderán y cuáles no. En la actualidad se están evaluando dos nuevas estrategias con el fin de aumentar la respuesta al tratamiento y, en consecuencia, mejorar el pronóstico de los pacientes con CCR. La primera de ellas se basa en dirigir la quimioterapia a la población que puede beneficiarse de ella de forma selectiva. Entre los mecanismos que condicionan la resistencia al tratamiento, los más estudiados son los niveles de TS y la inestabilidad de microsatélites. La mayoría de estudios han demostrado que los pacientes con sobreexpresión de TS o con determinados polimorfismos de su región promotora presentan una mayor resistencia a 5FU¹². Por otra parte, la presencia de inestabilidad de microsatélites se considera un factor de buen pronóstico en pacientes tratados con 5FU adyuvante¹³. Por último, otros estudios han correlacionado la presencia de determinados polimorfismos de los genes *ERCC1*, *XRCC1* y *XPD* con la resistencia a oxaliplatino^{14,15}. Sin embargo, todos estos análisis incluyen un número reducido de pacientes y no tienen en cuenta otros factores pronósticos validados. Además, no existen estudios prospectivos en los que el tratamiento se realice en función del perfil genético o molecular, los cuales permitirían validar de manera definitiva esta aproximación terapéutica.

La segunda estrategia de tratamiento se basa en la incorporación de nuevos fármacos no citotóxicos. El desarrollo de estos fármacos se ha realizado a partir de estudios *in vitro* e *in vivo* en los

que se ha correlacionado la ganancia o pérdida de funcionalismo de algunas proteínas con la resistencia a la quimioterapia. Así, se ha relacionado la resistencia *in vitro* a la quimioterapia con la presencia de mutaciones en el gen *TP53*, mientras que la inhibición de IGF y EGF se ha correlacionado con la inducción de apoptosis y la inhibición de la angiogénesis¹⁶⁻¹⁹.

Categorías de nuevos fármacos:

1. Inhibidores de tirosin-quinasa: cKit (STI571), factor de crecimiento epidérmico o EGF (ZD1839 y OSI-774), factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF (SU5416), receptores de membrana de EGF (C225 y ABX-EGF).
2. Inhibidores de la angiogénesis (celecoxib, un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2).
3. Inhibidores de farnesil-transferasa de Ras (R115777).
4. Inhibidores de proteínas que actúan en el núcleo o en el citoplasma celular:
 - 4.1. Inhibidores del proteosoma, los cuales inhiben la degradación de proteínas implicadas en la apoptosis celular como p53 y NF-KB (PS341).
 - 4.2. Inhibidores de las ciclinas del ciclo celular (flavopiridol, SU9516).
 - 4.3. Inhibidores de fosfatidil-inositol 3-quinasa (LY294002).
 - 4.4. Inhibidores de m-TOR (CCI-779).

Tabla 2. Selección de pacientes en estudios aleatorizados

Autor	n	Esquema	FA/LDH	Cirugía	RR	Supervivencia ¹
De Gramont	420	oxaliplatino/FU/LV	–	7%	51%	16,2
		FU/LV		3%	22%	4,7
Hoff	605	capecitabina	> 5	ND	25%	13,3
		FU/LV		15%	12,5	
De Gramont	448	FU/LV (i.c.) ²	–	6%	32%	15,5
		FU/LV		3%	14%	14
Giachetti	200	oxaliplatino/FU/LV	–	32%	53%	19,9
		FU/LV		21%	16%	19,6

¹Supervivencia: datos expresados como mediana (meses)

²FU/LV (i.c.): infusión continua

De entre todos los fármacos mencionados, los inhibidores del receptor de membrana del EGF (C225) son los que se hallan en una fase más avanzada de investigación clínica. En un estudio fase II que incluía a 113 pacientes con sobreexpresión del receptor para EGF que habían progresado a CPT11-5FU se obtuvo una tasa de respuesta del 19% y una mediana de tiempo de progresión de 3 meses empleando una combinación de CPT11 y C225²⁰. En la actualidad, se está llevando a cabo en Europa un estudio multicéntrico en el que se compara C225 en monoterapia frente a CPT11-C225 en pacientes con CCR y sobreexpresión de EGF con progresión a CPT11-5FU.

Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Scheithauer T, Rosen H, Kornek GB, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5.
2. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
3. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bauche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
4. Van Cutsem E, Cunningham D, Ten Bokkel Huinink WW. Clinical activity and benefit of irinotecan (CPT11) in patients with colorectal cancer truly resistant to 5-fluorouracil (5FU). *Eur J Cancer* 1999;35:54-9.
5. André T, Louvet C, Raymond E, Tournigand C, de Gramont A. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX 3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. *Ann Oncol* 1998;9:1251-3.
6. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone at first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
8. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
9. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
10. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
11. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, André T, Lledo G, Flesh M, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC): Final results of a phase III study. *Proc ASCO* 2001;124.
12. Davies MM, Johnston PG, Kaur S, Allen-Mersh TG. Colorectal liver metastasis thymidylate synthase staining correlates with response to hepatic arterial floxuridine. *Clin Cancer Res* 1999;5:325-8.
13. Hemminki A, Mecklin J-P, Jarvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H, et al. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000;119:921-8.
14. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lenz H-J, et al. A Xeroderma pigmentosum Group D gene Polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001;61:8654-58.
15. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong P-Y, Uetake H, Danenberg KD, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4298-302.
16. Vikhanskaya F, Colella G, Valenti M, Parodi S, D'Incalci M, Brogginini M, et al. Co-operation between p53 and hMLH1 in a human colorectal carcinoma cell line in response to DNA damage. *Clin Cancer Res* 1999;5:937.
17. Lu X, Errington J, Curtin NJ, Lunec J, Newell DR. The impact of p53 status on cellular sensitivity to antifolate drugs. *Clin Cancer Res* 2001;7:2114-23.
18. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Caputo R, Pomatice G, et al. Anti-angiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor anti-sense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:3739-47.
19. Perer ES, Madan AK, Shurin BS, Zakris E, Romeguera K, Pang Y, et al. Insulin-like growth factor I receptor antagonism augments response to chemoradiation in colon cancer cells. *J Surg Res* 2000;94:1-5.
20. Saltz L, Rubin M, Hochster H, Tchekmehyian NS, Waksal H, Needle M, LoBuglio A, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT11) is active in CPT11 refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc ASCO* 2001;3.

Bibliografía recomendada

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.

Se trata de un estudio aleatorizado comparando 5FU/LV frente a CPT11-5FU/LV. Se obtuvo un incremento de respuestas en el brazo con CPT11 con un beneficio clínico en la supervivencia mediana de 3 meses.

Hemminki A, Mecklin J-P, Jarvinen H, et al. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000; 119:921-928.

Se estudió la inestabilidad de microsatélites como factor pronóstico en una serie de pacientes con cáncer de colon reseccionado estadio C2 tratados con quimioterapia adyuvante con 5FU. En los pacientes con inestabilidad de microsatélites, la supervivencia libre de progresión era superior al 90% frente al 43% en aquéllos sin esta alteración molecular.

Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT11) is active in CPT11 refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc ASCO* 2001;7.

Se trata de un estudio prospectivo no aleatorizado en el que pacientes con CCR y progresión a CPT11 se trataron con CPT11 y C225. Este estudio ha sido criticado por no evaluar un grupo control con C225 en monoterapia.