

3. Una revisión de los tratamientos oncológicos

La oncología ha entrado en una nueva e interesante fase con un arsenal en rápida expansión de nuevos agentes activos. A la luz de avances recientes, es relevante evaluar en qué medida estos avances alcanzan su plena utilidad clínica y qué obstáculos y factores puede haber que afecten a la velocidad de incorporación de nuevos tratamientos después de haber demostrado su eficacia clínica y una seguridad aceptable. Los avances en la medicina molecular, así como las técnicas de obtención de perfiles de genes y proteínas han contribuido a un mayor conocimiento de la biología celular y del cáncer, pero también a una clasificación más exacta de las diversas formas de tumores. Ahora sabemos que se expresan diferentes conjuntos de genes en diferentes poblaciones celulares y en diferentes etapas de la vida. Se estima que, de los 30.000 genes de nuestro genoma, sólo una décima parte se expresa en cada célula. Las células tumorales cancerosas se caracterizan por inestabilidad genética y alteración de la expresión génica.

El mayor conocimiento de la biología del cáncer ha conducido a una clara tendencia en la que los tratamientos altamente tóxicos para las células están comenzando a dar paso a agentes más específicos de las enfermedades, que se dirigen contra puntos débiles concretos en el desarrollo y la progresión tumorales. El número de nuevos agentes con efecto antitumoral se ha acelerado durante los últimos 10 años y, a juzgar por el número de ensayos en marcha y productos en fase de desarrollo de las compañías farmacéuticas, hay muchas razones para creer que esta tendencia continuará en el futuro. La intensa investigación en medicina molecular y biología tumoral conducirá a la identificación de más dianas de intervención. Sin embargo, los frutos sólo se producen una vez que estos fármacos son adoptados en la práctica clínica habitual y alcanzan a los pacientes que pueden beneficiarse de ellos.



El tratamiento del cáncer hoy en día se caracteriza por el tratamiento multidisciplinar, que utiliza cirugía, radioterapia y un número rápidamente creciente de agentes antitumorales disponibles. El tratamiento óptimo precisa equipos multidisciplinares con cirujanos, radioterapeutas, oncólogos, radiólogos diagnósticos, anatópatólogos, enfermeras especializadas y apoyo psicológico.

- La mayoría de los agentes antitumorales se introducen en pacientes con enfermedad en estadio avanzado (metastásica). En muchos casos, la eficacia en la enfermedad metastásica se traduce en aumento de las tasas de curación cuando se introduce el agente en el contexto adyuvante en conjunción con la cirugía.

- Los agentes antitumorales se usan como tratamiento adyuvante junto con la cirugía y/o la radioterapia en un número creciente de situaciones, mejorando significativamente las tasas de curación.

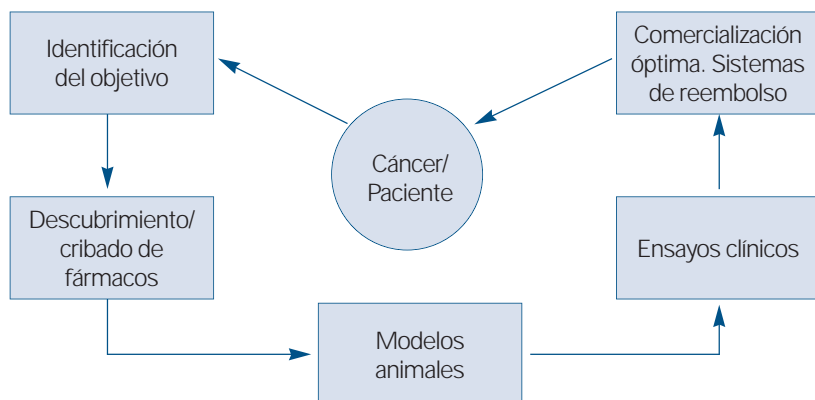
- Los agentes antitumorales tradicionales generalmente han sido citotóxicos con efectos secundarios a menudo graves. El progreso en la medicina molecular ha permitido el

desarrollo de nuevos agentes que se dirigen contra mecanismos más específicos de cada enfermedad.

- La mejora en los métodos diagnósticos y los programas de detección precoz han ayudado en la detección precoz de los tumores, mejorando las tasas de curación y el pronóstico.

- El aumento de la supervivencia en casi todos los tipos de cáncer ha llevado al desarrollo y la introducción de un número creciente de compuestos para mejorar la calidad de vida para los pacientes (fármacos de apoyo). La menor toxicidad de los agentes nuevos, la tendencia hacia los agentes orales y el uso de fármacos de apoyo han permitido que los pacientes pasen menos días en el hospital y han conducido a un número creciente de tratamientos en el hospital de día.

- En algunas situaciones ya es posible predecir la probabilidad de que un tumor responda a un tratamiento. Los análisis de la expresión de genes/proteínas mejorarán en un futuro próximo la precisión del tratamiento ofrecido a pacientes de forma individual.

Figura 3.1. LOS 5 PASOS FUNDAMENTALES PARA MEJORAR EL RESULTADO PARA LOS PACIENTES CON CÁNCER

Evolución

Los agentes que inhiben la evolución del cáncer (quimioterapia) fueron descubiertos por primera vez en la década de 1940-1950 con el descubrimiento de los agentes alquilantes y los antimetabolitos, dos grupos de agentes que se siguen usando en oncología^{1,2}. Durante los años 1950-1980, se descubrieron nuevas clases de agentes tóxicos celulares y quedó claro que la quimioterapia podría curar algunas neoplasias hematológicas. La introducción de los compuestos de platino fue un avance importante, porque condujo a una alta tasa de curaciones en el cáncer testicular metastásico, una forma de tumor sólido que antes era intratable. Estos resultados confirmaron que la quimioterapia podría curar el cáncer y proporcionaron una justificación para introducir la quimioterapia, en combinación con la cirugía y la radioterapia, para reducir el riesgo de recidiva de la enfermedad. El posible valor de la quimioterapia adyuvante después de la cirugía quedó demostrado por primera vez en 1974 en los osteosarcomas³.

Gradualmente, la quimioterapia se ha ido introduciendo en diversas formas tumorales como tratamiento paliativo para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida en estadios avanzados de la enfermedad o conjuntamente con la cirugía y/o la radioterapia, para aumentar las tasas de curación. El tratamiento del cáncer se ha convertido en un tratamiento multidisciplinar que precisa equipos multidisciplinarios para alcanzar resultados óptimos. Como ocurre con la quimioterapia, ha habido una tendencia hacia el uso de combinaciones de agentes con diferentes mecanismos de acción, para alcanzar una eficacia

máxima. Algunos obstáculos importantes para una eficacia máxima usando agentes quimioterápicos han sido los efectos secundarios intensos y el desarrollo de resistencia a fármacos en los tumores.

A medida que los pacientes con cáncer viven más, ha habido un aumento de la demanda de tratamiento de apoyo y el desarrollo de una amplia gama de fármacos dirigidos a mejorar la calidad de vida y reducir los efectos secundarios de la quimioterapia. El desarrollo de potentes agentes antieméticos, análogos de la eritropoyetina, G-CSF y mejores antibióticos de amplio espectro ha permitido pautas de tratamiento intensificado con aumento de la eficacia pero también ha dado lugar a cambios en el tratamiento del cáncer desde los tratamientos en su mayoría intrahospitalarios en los años ochenta hasta una proporción cada vez mayor del tratamiento ambulatorio, haciendo que los pacientes estén menos atados al hospital.

Hasta los años 1980-1990, el descubrimiento de fármacos en oncología estaba dominado por las universidades e instituciones de patrocinio público, como el NCI de EEUU. Desde mediados de los años 1950-1960, el NCI inició programas de cribado de posibles candidatos a fármacos y en las décadas siguientes se encontraron varios grupos de agentes con efectos antitumorales. En la última década se ha visto un cambio espectacular en el descubrimiento de fármacos y los avances en investigación biológica han permitido la identificación de dianas más específicas de intervención y los esfuerzos pueden concentrarse en encontrar agentes que actúen sobre estas dianas. Las técnicas mejoradas en medicina molecular y las inversiones mayores en el área de la oncología han conducido a una transformación

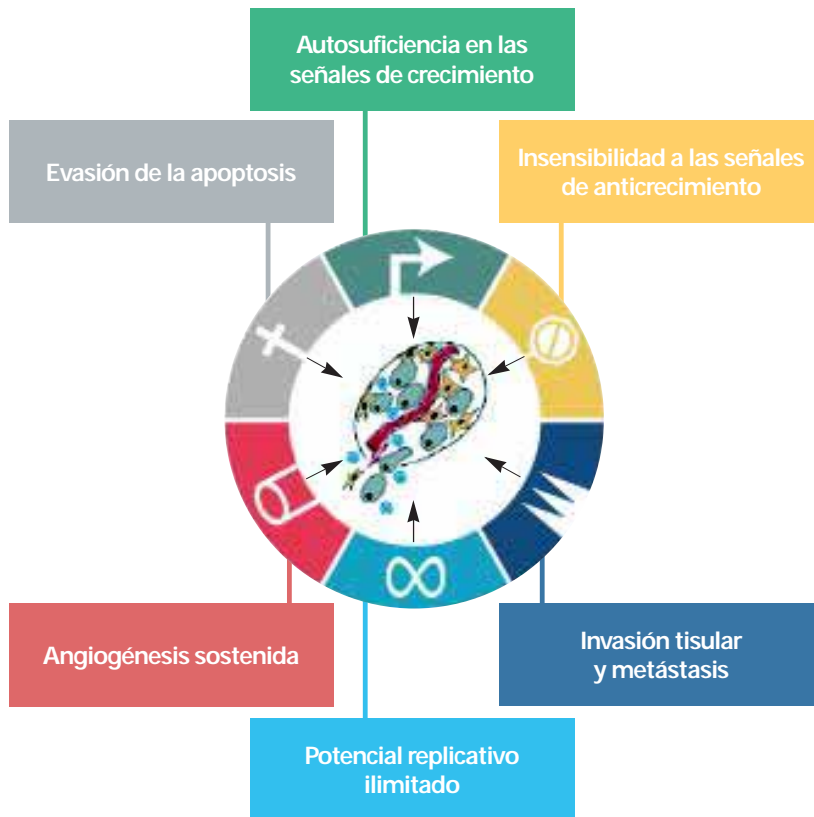
desde programas de cribado con financiación pública (NIH/NCI) en los años setenta y ochenta a un esfuerzo importante de la industria internacional, que ha contribuido a empujar el descubrimiento y el desarrollo de fármacos en oncología. De las compañías de tecnología existentes hoy en EEUU, la mitad se están centrando en el cáncer y según una revisión reciente, hay unos 400 nuevos agentes en ensayos clínicos⁴.

La oncología ha entrado en una nueva e interesante fase con un arsenal en rápida expansión de nuevos agentes activos. A la luz de avances recientes, es relevante evaluar en qué medida estos avances alcanzan su plena utilidad clínica y qué obstáculos y factores puede haber que afecten a la velocidad de incorporación de nuevos tratamientos después de haber demostrado su eficacia clínica y una seguridad aceptable.

Las secciones siguientes revisan algunos de los avances más significativos en la asistencia a pacientes con cáncer, desde las mejoras en las técnicas diagnósticas a los avances en el tratamiento clínico del cáncer.

Avances en técnicas diagnósticas

La radiología ha alcanzado un papel clave en la oncología, no sólo como herramienta diagnóstica, sino también como método para evaluar la eficacia del tratamiento midiendo la progresión o la regresión de los tumores y las lesiones metastásicas. La introducción de nuevos métodos radiológicos en los años ochenta y noventa, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) ha mejorado mucho la exactitud diagnóstica y las evaluaciones de los efectos del tratamiento. Otros métodos como la ecografía y la gammagrafía ósea también desempeñan un papel importante como herramientas diagnósticas y pueden ayudar a dirigir el tratamiento local, como la radioterapia. Actualmente, se está introduciendo la tomografía por emisión de positrones (PET) en combinación con la TC (PET/TC) en la práctica clínica con la ventaja de ser más sensible que las alternativas anteriores para diferenciar entre el tejido tumoral viable y el no viable. El desarrollo de mejores técnicas radiológicas con la capacidad de diferenciar con exactitud a los pacientes que responden de los que no responden después de sólo un breve tratamiento o quizás incluso antes de comenzar el tratamiento (trazadores, sondas, etc.) será fundamental para reducir el número de pacientes que reciben un trata-

Figura 3.2. LOS SEIS RASGOS DISTINTIVOS DEL CÁNCERFuente: Adaptado de Hanahan y Weinberger 2000⁷

miento del que no se benefician. Con un número creciente de fármacos de alto coste, la limitación del número de pacientes que reciben tratamiento reducirá también los costes sanitarios.

Los avances en la medicina molecular, como las técnicas de obtención de perfiles de genes y proteínas han contribuido a un mayor conocimiento de la biología celular y del cáncer, pero también a una clasificación más exacta de las diversas formas de tumores. Ahora sabemos que se expresan diferentes conjuntos de genes en diferentes poblaciones celulares y en diferentes etapas de la vida. Se estima que, de los 30.000 genes de nuestro genoma, sólo una décima parte se expresa en cada célula. Las células tumorales cancerosas se caracterizan por inestabilidad genética y alteración de la expresión génica. Al analizar la expresión génica de una amplia variedad de tumores, ha sido posible identificar genes que son responsables de características específicas de tumores. En algunos casos, también es posible predecir si un tumor individual responderá a determinados tratamientos⁵. La farmacogenó-

mica se ha convertido en un campo importante en la investigación del cáncer y el desarrollo de fármacos. Pronto, la farmacogenómica, junto con los análisis realizados sobre material tumoral extraído como muestras para determinar el potencial de respuesta al tratamiento (pruebas de quimiosensibilidad), estará disponible a mayor escala en el contexto clínico y promete un planteamiento mucho más individualizado del tratamiento, con mayores probabilidades de mejores resultados.

Aunque 'mapear' el genoma entero en menos de 50 años después de que se describiera por primera vez la hélice del ADN ha sido un logro inmenso, también se ha hecho evidente que los genes están lejos de decírnoslo todo. Menos del 2% de las enfermedades humanas están producidas por un solo gen (monogénicas), el resto se producen por múltiples genes en combinación o por cambios en las proteínas que codifican. Está en marcha el desciframiento del proteoma humano completo e indudablemente arrojará nueva luz sobre los mecanismos de las enfermedades y posibles puntos de intervención. Ya se están

'mapeando' los patrones de proteínas individuales de diferentes tipos de tumores y se ha demostrado que los pacientes con un tipo específico de cáncer tienen determinados patrones de proteínas en la sangre que indican la posibilidad de que se puedan usar con fines diagnósticos⁶.

La base de los avances recientes en el tratamiento médico del cáncer: conocimiento de la biología celular, las células tumorales y su ambiente

El progreso en la medicina molecular ha conducido a un mayor conocimiento de la forma en la que evoluciona el cáncer y cómo se caracterizan las células cancerosas por defectos en sus mecanismos de reparación del ADN, que conducen a un aumento de la acumulación de defectos genéticos, impulsando el desarrollo tumoral, pero también aumentando el riesgo de, por ejemplo, resistencia adquirida a los fármacos.

Algunas personas están genéticamente predisuestas a desarrollar cáncer debido a la existencia de genes alterados que normalmente actúan como vigilantes frente a los cánceres (genes supresores tumorales). El desarrollo de cáncer invasivo (*figura 3.2*) es un proceso con muchos pasos con una acumulación de cambios genéticos que se piensa que se produce durante un periodo de tiempo prolongado (5-20 años).⁷

Los tratamientos oncológicos en el siglo XX comenzaron como observaciones de efectos por azar. Intensas investigaciones durante el último siglo han aumentado el conocimiento sobre la célula humana y los mecanismos moleculares que la gobiernan, lo que ha llevado a la oncología médica en el siglo XXI a una nueva fase. El mayor conocimiento de la biología del cáncer ha conducido a una clara tendencia en la que los tratamientos altamente tóxicos para las células están comenzando a dar paso a agentes más específicos de las enfermedades, que se dirigen contra puntos débiles concretos en el desarrollo y la progresión tumorales.

Principales áreas en las que se han desarrollado nuevos agentes que ahora se usan en la práctica clínica:

- Dirigidas al ciclo celular y la apoptosis, la replicación/transcripción y la reparación del ADN
- Inhibición de hormonas, factores de crecimiento y vías de señalización celulares

- Inhibición de la angiogénesis
- Bioterapia

La mayoría de los agentes quimioterápicos desarrollados hasta los años 1990-2000 actúan inhibiendo la replicación del ADN de algún modo y en muchos casos, el principal mecanismo de acción ha sido descrito mucho tiempo después de la introducción de los agentes en la clínica. En algunos casos, los mecanismos de acción de los agentes quimioterápicos más antiguos siguen sin estar claros. En 1984, se demostró que las antraciclinas, una de las clases de compuestos más eficaces en la quimioterapia convencional en aquel momento, actuaban afectando a la actividad de la topoisomerasa⁸, lo que alimentó el interés por encontrar otros agentes con mecanismos de acción similares. En los años noventa, se introdujeron los inhibidores de la topoisomerasa irinotecán y topotecán con un impacto clínico significativo, por ejemplo, en el cáncer de colon. Durante los años noventa, se hizo evidente el papel central de los microtúbulos en la división, proliferación y quimiotaxis celulares y se desarrollaron varios agentes, los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina) obtenidos de toxinas vegetales, que afectan a la dinámica de los microtúbulos. Desde su introducción en los años noventa, estos agentes han tenido un impacto importante en el tratamiento del cáncer, con impresionantes respuestas en una amplia variedad de formas tumorales. Hay también varios agentes nuevos en ensayos clínicos con mecanismos antitumorales similares, por ejemplo, un grupo de compuestos llamados epotilinas⁹.

También se han introducido nuevos agentes antimetabolitos en la última década con un impacto clínico importante: gemcitabina, con eficacia en el cáncer pancreático¹⁰ y el cáncer de pulmón no microcítico, pemetrexed con eficacia en el cáncer de pulmón no microcítico¹¹ y capecitabina, un fármaco similar al 5-FU con una amplia variedad de indicaciones pero en una forma oral que permite a muchos pacientes tomar su tratamiento en casa, mejorando la relación coste-efectividad.

Sin embargo, el grupo principal de sustancias antitumorales introducidas recientemente pertenece a un grupo de agentes a los que a menudo se les conoce como agentes dirigidos. Representan un cambio importante en el desarrollo de fármacos en la oncología, porque han sido desarrollados para interferir con moléculas concretas identificadas como específicamente importantes para impulsar el desarrollo y la progresión tumorales.

Tratamiento dirigido a hormonas, factores de crecimiento y vías de señalización celulares

Las células no son unidades estáticas e independientes, sino que son componentes que interactúan, que deben ser capaces de responder a numerosos estímulos, que van desde las señales nerviosas y las hormonas a las señales de daño tisular local. Las vías de transducción de la señal intracelular han evolucionado para responder a las proteínas, los aminoácidos, los lípidos, los gases e incluso la luz. La unión a los receptores activa diversos sistemas enzimáticos, produciendo en última instancia cambios en el comportamiento o el crecimiento celular. Las vías de señalización que son fundamentales en el crecimiento del cáncer se han investigado como dianas terapéuticas.

Tratamiento endocrino

En muchos sentidos, la introducción de los agentes endocrinos supuso el primer paso desde agentes muy tóxicos a tratamientos centrados en dianas moleculares bien definidas. El tamoxifeno, que actúa bloqueando la estimulación de los estrógenos, fue el primer agente hormonal empleado ampliamente en el cáncer de mama. Desde su introducción en los años setenta, el tamoxifeno ha demostrado ser valioso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, como tratamiento adyuvante después de la cirugía, reduciendo el riesgo de recidiva y como agente preventivo en poblaciones de alto riesgo. La eficacia y la toxicidad relativamente baja del tamoxifeno ha conducido al desarrollo de un gran número de fármacos similares y el aumento del conocimiento de la síntesis y el metabolismo de las hormonas ha conducido al desarrollo de varias clases nuevas de agentes hormonales. Interferir con la producción de hormonas o bloquear su acción a través de tratamientos farmacológicos se han convertido en piedra angular en el tratamiento tanto del cáncer de mama como el de próstata.

En el cáncer de mama, se han introducido los inhibidores de la aromatasas (ej. anastrozol, letrozol y exemestano) en la última década y junto con otros agentes con mecanismos de acción similares (ej. fulvestrant, megestrol), constituyen opciones terapéuticas valiosas en el cáncer de mama metastásico. Los inhibidores de la aromatasas también están ganando aceptación como tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas. En el cáncer de próstata, se han desarrollado antiandrógenos (ej. flutamida, bicalutamida y nilutamida) como alternativa a la ablación testicular. Además, se han desarrollado los análogos de la hormona liberadora de gonadotropi-

nas (ej. goserelina, leuprolida), que bloquean la producción de testosterona, para conseguir la castración química. Investigaciones recientes se han centrado también en la capacidad de los agentes hormonales para prevenir el cáncer.

Inhibición de los factores de crecimiento y los sistemas de transducción de la señal

Los factores de crecimiento desempeñan un papel importante en la estimulación del crecimiento celular durante el desarrollo y en poblaciones celulares donde se necesita proliferación y renovación tisular constantes (ej. la piel, la médula ósea y los intestinos). Los factores de crecimiento estimulan el crecimiento celular al unirse a los receptores de la superficie celular provocando una cascada de enzimas específicas en la célula. Muchos cánceres sobreexpresan receptores de factores de crecimiento o tienen mutaciones que conducen a una transducción defectuosa de la señal de crecimiento, que produce un crecimiento anormal así como invasión del tejido normal.

Hay dos grupos principales de agentes que han demostrado eficacia en la interferencia con la señalización de los factores de crecimiento. Los anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento y/o sus receptores y los fármacos de molécula pequeña que bloquean las tirosin quinasa a través de las cuales la mayoría de los factores de crecimiento ejercen sus efectos. La mayoría de los esfuerzos de investigación se han centrado en familias de los factores de crecimiento que se sabe que están sobreexpresados en diversos tipos tumorales, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también conocido como HER1/erbB), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-1).

Cetuximab, un anticuerpo monoclonal desarrollado contra el EGFR, ha demostrado eficacia en el cáncer colorrectal metastásico para aumentar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad¹². En combinación con la radioterapia, el cetuximab ha demostrado también eficacia en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello.¹³ También se han introducido los inhibidores de la tirosin quinasa frente a la vía del EGFR. Erlotinib¹⁴ ha demostrado eficacia y datos de supervivencia positivos como monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico y gefitinib¹⁵ ha demostrado eficacia en un subgrupo de pacientes con la misma enfermedad. Hay varios ensayos clínicos en marcha en otros tipos tumorales.

Tabla 3.1. AGENTES QUE INHIBEN A LA TIROSÍN-QUINASA QUE SE HAN APROBADO PARA USO EN ONCOLOGÍA

Nombre genérico	Nombre comercial	Clase de fármacos	Objetivo	Año de aprobación
Trastuzumab	Herceptin	Anticuerpo	HER2	1998
Imatinib	Glivec	Fármaco de molécula pequeña	bcr-abl, ckit	2001
Erlotinib	Tarceva	Fármaco de molécula pequeña	EGFR	2004
Cetuximab	Erbix	Anticuerpo	EGFR	2004
Bevacizumab	Avastin	Anticuerpo	VEGF	2004
Sorafenib	Nexavar	Fármaco de molécula pequeña	VEGFR, PDGFR	2005
Sunitinib	Sutent	Fármaco de molécula pequeña	VEGFR, PDGFR	2005

Aproximadamente el 20-30% de todos los cánceres de mama sobreexpresa el receptor de HER2 y el tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab dirigido contra el receptor ha conducido a una supervivencia notablemente prolongada en la enfermedad metastásica¹⁶. El estado de HER2 de los pacientes se determina mediante un test diagnóstico, por tanto, realizar el test a los pacientes es un paso importante para determinar la elegibilidad para el tratamiento con trastuzumab. El tratamiento adyuvante con trastuzumab produce una reducción de aproximadamente el 50% en las recaídas después de una mediana de seguimiento de 1-2,4 años de tratamiento en pacientes con enfermedad HER2-positiva.^{17,18}

La leucemia mieloide crónica fue la primera enfermedad maligna para la que se describió una anomalía genética característica, el cromosoma Philadelphia (1960)¹⁹. En los años ochenta, se identificó la alteración genética como el gen de fusión BCR-ABL y se estableció la proteína que lo codifica como la causa de la fase inicial de la leucemia mieloide crónica. A finales de los años noventa, se desarrolló el imatinib, un agente que inhibe la actividad BCR-ABL²⁰. El tratamiento con imatinib produce respuestas completas en el 80% de los pacientes²¹. Desafortunadamente, se produce resistencia al imatinib, pero se han aclarado los mecanismos de resistencia y ya se ha desarrollado un agente que restaura la sensibilidad al imatinib en 14 de los 15 mecanismos de resistencia descritos²². El imatinib también inhibe otra enzima celular, C-KIT, que está mutada en el 95% de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. El tratamiento con imatinib produce regresión tumoral de larga duración²³ y ha sido un enorme paso adelante, porque la enfermedad no responde a la quimioterapia convencional.

Estos agentes que inhiben a los factores de crecimiento y sus sistemas de transducción de

la señal representan una nueva clase de agentes antitumorales y su lugar en el contexto clínico sigue evolucionando. En algunos casos, como los tumores del estroma gastrointestinal y el cáncer renal, para los que no hay alternativas de quimioterapia activas, son opciones de primera línea. En otras formas tumorales, está por ver si estos agentes sustituirán a la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea. Los datos actuales parecen respaldar la idea de combinar estos agentes con la radioterapia y la quimioterapia y combinar agentes que inhiben diferentes vías de señalización (ej. bevacizumab, que se dirige contra el VEGF; en combinación con erlotinib, que se dirige contra el EGFR, tanto en el cáncer renal como en el cáncer de pulmón no microcítico)^{24,25}. Sin embargo, es necesario determinar el valor aditivo de combinar los tratamientos farmacológicos que se dirigen contra la misma vía o el uso secuencial de estos tratamientos farmacológicos. Actualmente, los datos indican aumento de la eficacia, pero también aumento de los efectos secundarios al combinar algunos de estos agentes.

Otro aspecto clave con estos agentes, como ocurre con la quimioterapia convencional, es la capacidad de predecir las respuestas. Los ensayos clínicos y la introducción inicial de gefitinib (fuera de la UE) pueden servir para ilustrar la complejidad de los ensayos clínicos en poblaciones distintas de pacientes, el valor de la vigilancia postcomercialización, pero también la posibilidad de la investigación biológica actual. Los primeros estudios de gefitinib indicaron altas tasas de respuesta en la población japonesa que posteriormente no se vieron de forma consistente en otras poblaciones de pacientes. Otros análisis indicaban que determinados subgrupos (no fumadores, mujeres y pacientes cuyos tumores tenían características histológicas particulares) tenían más probabilidad de responder al tratamiento²⁶. El análisis genético ha conducido

también a la identificación de mutaciones en el EGFR que se correlacionan con la respuesta al gefitinib.²⁷

Inhibición de la angiogénesis

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, angiogénesis, es una función fisiológica normal importante, especialmente durante el embarazo, el crecimiento, la inflamación y la curación de heridas. La regulación de la angiogénesis es compleja, con factores estimulantes e inhibidores que, en condiciones normales, están en equilibrio. Se sabe desde hace mucho tiempo que algunos tumores están muy vascularizados. Sin embargo, no fue hasta los años setenta cuando Judah Folkman postuló que los tumores necesitan la angiogénesis para continuar su crecimiento²⁸. Ahora sabemos que los tumores no crecerán más de 1-2 mm³ si no pueden desarrollar vasos sanguíneos por sí solos. Además, las autopsias han demostrado que muchos ancianos tienen cánceres pequeños, en estadio precoz (como los de la glándula tiroidea, la mama y la próstata) que no se conocían antes²⁹. Se cree que el punto en el que el tumor comienza a producir factores proangiogénicos (cambio angiogénico) es uno de los pasos más importantes en la transformación de estos tumores 'durmientes' en tumores de crecimiento rápido con capacidad metastásica³⁰.

Hay varios factores de crecimiento implicados en la angiogénesis, pero se ha identificado al VEGF como el más importante en muchas formas tumorales. Se han desarrollado tanto anticuerpos monoclonales contra el VEGF como inhibidores de la tirosín quinasa dirigidos contra la vía del receptor del VEGF. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el VEGF, ha demostrado aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de colon, de mama y de pulmón metastásicos³¹⁻³³.

En el cáncer renal que no responde a la quimioterapia convencional, bevacizumab ha

Tabla 3.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES APROBADOS PARA USO EN ONCOLOGÍA

Nombre genérico/Nombre comercial	Indicación	Año de primera aprobación
Rituximab/Mabthera	Linfoma no Hodgkin	1997
Trastuzumab/Herceptin	Cáncer de mama	1998
Gemtuzumab /Mylotarg	Leucemia mieloide aguda	2000
Alemtuzumab/Campath/MabCampath	Leucemia linfocítica crónica	2001
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin	Linfoma no Hodgkin	2002
Tositumomab/Bexxar	Linfoma no Hodgkin	2003
Bevacizumab/Avastin	Cáncer colorrectal	2004
Cetuximab/Erbix	Cáncer colorrectal	2004

ampliado el tiempo durante el cual el cáncer está estable³⁴. El bevacizumab representa un avance importante en el tratamiento del cáncer porque es el primer agente de esta nueva clase de fármacos que muestra respuesta y eficacia impresionantes en diversos tumores. Hay varios estudios en marcha para investigar los efectos de bevacizumab sobre otras formas tumorales, en etapas anteriores de la enfermedad y como agente adyuvante, tanto en forma de monoterapia como en combinación con otros agentes. Dos agentes, sorafenib y sunitinib malato, inhibidores de la tirosin quinasa dirigidos contra la vía del receptor del VEGF, han sido aprobados recientemente y han demostrado eficacia en diversas formas tumorales, como el cáncer renal^{35,36}. Hay varios agentes nuevos en ensayos clínicos avanzados. También se ha demostrado que la quimioterapia continua a dosis bajas (más que la administración convencional intermitente a dosis altas) tiene un efecto sobre la angiogénesis tumoral, inhibiendo así el crecimiento tumoral³⁷.

Como con otras nuevas clases de agentes, todavía está por ver el lugar final de la antiangiogénesis en el tratamiento del cáncer. La capacidad para predecir qué pacientes se beneficiarán de este tipo de tratamiento es una cuestión interesante. Los estudios iniciales con tratamiento anti-angiogénesis combinado con quimioterapia convencional han conducido a resultados variados, pero fundamentalmente indican el valor aditivo de dicha combinación.

Hay también ensayos en marcha para determinar el papel de la inhibición de la angiogénesis en la prevención de la enfermedad y en estadios iniciales de la misma.

Bioterapia

Varios de los agentes antitumorales que se han introducido en los últimos años son anticuerpos y por tanto, pertenecen a la clase de

fármacos conocidos como agentes bioterapéuticos. El desarrollo de anticuerpos clínicamente eficaces puede servir para ilustrar la dificultad existente en el desarrollo de fármacos a la hora de construir agentes clínicamente eficaces y quizás, sobre todo, el tiempo que a veces se necesita para que un fármaco llegue desde el laboratorio a los pacientes que pueden beneficiarse de él. Sin embargo, al haberse identificado y superado algunos problemas esenciales, es posible que ahora el desarrollo de un gran número de nuevos anticuerpos sea más rápido.

En los años setenta, la técnica del híbrido-ma³⁸ permitió la producción en masa de anticuerpos monoclonales con los mismos lugares de unión. Los primeros ensayos clínicos se realizaron usando anticuerpos murinos (de ratón) dirigidos contra estructuras de la superficie celular tumoral (antígenos). Lamentablemente, los resultados no cumplieron las expectativas, en gran medida por la ineficacia de los anticuerpos y por el desarrollo de anticuerpos humanos contra los anticuerpos murinos, lo que conducía a un aumento de su eliminación. El desarrollo de anticuerpos en los que la mayor parte de la molécula es de origen humano y sólo la fracción de unión es murina (anticuerpo humanizado) ha superado estos problemas. La alta especificidad y, en general, la baja toxicidad de los anticuerpos los convierte en opciones terapéuticas atractivas, varias de las cuales están ya en el mercado (*tabla 3.2*) y más de una docena en ensayos clínicos en fases avanzadas.

En 1997, se introdujo el primer anticuerpo monoclonal (rituximab) en oncología y se aprobó para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, estimulando una creencia renovada en los anticuerpos como opción de tratamiento en oncología. No pasó mucho tiempo antes de que el primer anticuerpo para tumores sólidos, trastuzumab, fuera aprobado y ha demostrado resultados impresionantes en enferme-

dad metastásica y como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama^{17,18,39}.

Uno de los desafíos al desarrollar terapias eficientes con anticuerpos es encontrar partes de la célula tumoral contra las que dirigirse y que difieran de las células normales. Sin embargo, dianas distintas de las estructuras de la superficie celular han demostrado ser satisfactorias, como muestra el bevacizumab con eficacia en una amplia gama de formas tumorales sólidas (cáncer de colon, mama, pulmón y renal)^{32,34,40}.

La unión de radionucleidos, inmunotoxinas o agentes quimioterápicos al anticuerpo puede potenciar también el efecto de los anticuerpos. El ibritumomab tiuxetan, un anticuerpo dirigido contra el CD20 con un radionucleotido fijado, es un ejemplo.

Avances en el tratamiento con fármacos de apoyo

A medida que las tasas de supervivencia de los pacientes con cáncer han aumentado, ha sido esencial el desarrollo de nuevas clases de 'fármacos de apoyo'. Estos fármacos permiten pautas de tratamiento intensivas, pero también un aumento de la calidad de vida en pacientes que padecen síntomas adversos del cáncer o su tratamiento. Los pacientes con enfermedad metastásica y los tratados con quimioterapia a menudo desarrollan cansancio, niveles bajos de glóbulos rojos (anemia), disminución de los recuentos de glóbulos blancos (neutropenia) y náuseas, todos los cuales pueden mejorarse con tratamiento con fármacos de apoyo.

El cansancio de los pacientes con cáncer a menudo es multifactorial. Puede estar relacionado con los efectos secundarios del tratamiento y el sufrimiento psicológico; muchos tumores también secretan sustancias (citocinas) que pueden producir cansancio. Sin embargo, en muchos casos, el cansancio se debe fundamentalmente a la anemia. Tradicio-

nalmente, la anemia se ha tratado con transfusiones sanguíneas, pero ahora se han desarrollado nuevos fármacos (ej. epoetina alfa, epoetina beta, eritropoyetina) que aumentan la producción de glóbulos rojos. Además, el tratamiento con quimioterapia a menudo se asocia a depresión de la médula ósea que conduce a anemia, neutropenia y trombocitopenia que a su vez puede retrasar el tratamiento posterior con quimioterapia. El desarrollo de eritropoyetina, G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim), antibióticos de amplio espectro y técnicas de transfusión de plaquetas ha reducido la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el tratamiento intensivo y también ha permitido intensificar las pautas de tratamiento, aumentando las tasas de curación.

Durante los últimos diez años, se han desarrollado varios nuevos agentes para prevenir las náuseas (ej. ondansetrón, granisetron). Las metástasis óseas son otro campo en el que se han introducido nuevos fármacos. Los bisfosfonatos retrasan el riesgo de eventos esqueléticos (fracturas), además de aportar alivio del dolor producido por las metástasis óseas.

Avances hacia la curación del cáncer

Aunque el cáncer es una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente a una de cada tres personas durante su vida, en torno al 50-60% de los pacientes diagnosticados con cáncer serán 'curados' o fallecerán de otras causas. Se han hecho progresos en el tratamiento médico del cáncer en casi todas las áreas de la oncología. En la mayoría de los tumores, mejoras escalonadas y relativamente modestas en el tratamiento oncológico, con el tiempo, han dado lugar a incrementos impresionantes en el porcentaje de pacientes considerados 'curados' de su cáncer. Por ejemplo, la mortalidad global por cáncer de mama en EEUU y el Reino Unido se ha reducido en un 25% desde los años ochenta hasta 2000⁴¹. Este progreso es en cierta medida el resultado de programas de cribado que permiten la detección más precoz de la enfermedad, pero también una reducción verdadera de la mortalidad por mejoras en el tratamiento adyuvante; por ejemplo, la poli-quimioterapia basada en antraciclinas reduce la tasa de muerte anual por cáncer de mama en alrededor del 38% en mujeres menores de 50 años de edad al diagnóstico y en alrededor del 20% para las que tienen 50-69 años al diagnóstico. El uso adicional de cinco años de tratamiento con tamoxifeno en pacientes con RE + conduce a una reducción en la tasa de muerte anual por cáncer de mama del 31%⁴². Los regímenes quimioterápicos mejorados han aumentado más

la supervivencia y, recientemente, el tratamiento adyuvante con trastuzumab en pacientes HER2+ ha conseguido una disminución del 50% en el riesgo de recaída y una reducción del 33% del riesgo de mortalidad después de tres años.^{17,18}

Se ha hecho también un progreso considerable en otros tumores importantes, como el cáncer de colon, en el que la quimioterapia adyuvante ha reducido la mortalidad en un 20-30%⁴³⁻⁴⁵ y la quimioterapia en el contexto metastásico ha multiplicado por cuatro la media de supervivencia, de 5 a 20 meses en 15 años⁴⁰. En otras enfermedades como el linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, la combinación de CHOP más rituximab produce una tasa de supervivencia a los cinco años del 58% en pacientes mayores de 60 años⁴⁶ y una supervivencia global a los dos años del 95% en pacientes menores de 61 años⁴⁷.

En otras áreas de la oncología, como el cáncer testicular y la enfermedad de Hodgkin, los cambios en las tasas de 'curación' han sido imprevistos y espectaculares. Con la introducción del régimen MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona) en 1967, se obtuvieron tasas de curación de más del 50% en pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada⁴⁸. Esto fue un hito en la oncología médica: se demostró la capacidad de la quimioterapia para curar incluso en los estadios avanzados de la enfermedad. Desde entonces, se han obtenido tasas de curación incluso más altas (90%) usando nuevas combinaciones de quimioterapia⁴⁹. En el cáncer testicular, el pronóstico ha cambiado de uno de los peores a uno de los mejores entre los diagnósticos oncológicos. La introducción de un cisplatino en los años setenta fue un avance inmediato en el tratamiento del cáncer testicular⁵⁰. La adición de nuevos agentes de quimioterapia a la cirugía y la radioterapia locales ha aumentado más las tasas de curación en pacientes con cáncer testicular metastásico a aproximadamente el 90-95%.

Sin embargo, es importante indicar que como el cáncer de mama es una enfermedad mucho más frecuente, el número de pacientes curados de cáncer de mama supera con mucho el de los curados de cáncer testicular y enfermedad de Hodgkin, en términos absolutos.

Avances hacia la prevención del cáncer

Han salido a la luz varios agentes que producen cáncer. Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de cáncer se asocia a diversos factores externos y de estilo de vida como el tabaquismo, el consumo de alcohol,

la obesidad, los hábitos de ejercicio y la exposición a determinados virus. El cáncer puede prevenirse. Por ejemplo, se sabe desde hace más de 50 años que el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar muchos cánceres, especialmente el cáncer de pulmón. Se ha hecho muy poco para cambiar los hábitos de consumo de tabaco, lo que ha tenido como consecuencia la epidemia global de cáncer de pulmón que vemos ahora. La fuerte relación entre la exposición a hormonas y el cáncer de mama fue la justificación de los primeros ensayos de quimioprevención en mujeres con un aumento genético del riesgo de cáncer de mama que se beneficiaron del tratamiento con tamoxifeno (reducción del riesgo del 50%).⁵¹ En EEUU, la FDA (Agencia Federal Americana para la Alimentación y los Fármacos) ha aprobado el uso de tamoxifeno como agente preventivo en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, no existe dicha indicación aprobada en Europa.

Recientemente, el raloxifeno (un agente similar al tamoxifeno) ha demostrado ser tan eficaz como el tamoxifeno como agente preventivo pero con menos efectos secundarios⁵². Hay también varios estudios en marcha con los inhibidores de la aromataza, que bloquean la producción de estrógenos, en la prevención del cáncer de mama. Otros agentes que han mostrado su efecto como agentes preventivos son los antiinflamatorios no esteroideos en el cáncer de colon⁵³, la finasterida en el cáncer de próstata⁵⁴ y recientemente las estatinas en el cáncer de mama⁵⁵. El hecho de que haya agentes que puedan usarse para la prevención del cáncer es en sí mismo un hito importante en la oncología.

Las primeras vacunas contra el virus del papiloma humano⁵⁶, el agente causal de la gran mayoría de los cánceres de cérvix en mujeres estarán en el mercado a partir de este año, pero su potencial pleno exigirá que los políticos y los responsables de las decisiones de reembolsos se den cuenta de la importancia y el valor pleno de las medidas preventivas.

El área de la prevención del cáncer es compleja e implica medidas políticas, así como médicas. Desde una perspectiva médica, el principal reto es encontrar agentes/medidas preventivas que no sean tóxicos y se toleren bien. A medida que los costes del tratamiento del cáncer sigan incrementándose, el valor de las medidas preventivas se hará más acusado.

Conclusiones

La oncología ha entrado en una fase interesante en la que extensas investigaciones están dando frutos en forma de nuevos tratamien-

tos diseñados para dirigirse contra mecanismos específicos de las enfermedades. En algunas formas tumorales está claro que estos agentes sustituirán a los agentes generalmente citotóxicos como tratamiento de primera línea, mientras que en otras formas tumorales, su lugar final en el arsenal terapéutico sigue sin estar claro. El número de nuevos agentes con efecto antitumoral se ha acelerado durante los últimos 10 años y, a juzgar por

el número de ensayos en marcha y productos en fase de desarrollo de las compañías farmacéuticas, hay muchas razones para creer que esta tendencia continuará en los años venideros.

La intensa investigación en medicina molecular y biología tumoral conducirá también a la identificación de más posibles dianas de intervención. Sin embargo, los frutos antes mencionados sólo se producen una vez que

estos fármacos son adoptados en la práctica clínica habitual y alcanzan a los pacientes que pueden beneficiarse de ellos. En la sección siguiente se estudia la rapidez de incorporación de varios agentes nuevos que se han autorizado recientemente en los países seleccionados. Dentro del informe, veremos después los factores que tienen un impacto sobre la disponibilidad de tratamientos innovadores para los pacientes.

Bibliografía

- Goodman, L.S., Wintrobe, M.M., Dameshek, W., Goodman, M.J., Gilman, A.Z. & McLennan, M.T. (1946) Nitrogen mustard therapy. Use of methyl bis (B-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (B-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease lymphosarcoma, leukemia, certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA*, 1946; 132: 126-132.
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*, 1948; 238: 787-793.
- Jaffe N, Frei E, Traggis D, Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 994-997.
- Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America. *New Medicines in Development for Cancer: 395 New Medicines in Development Offer Hope in the War on Cancer* 1-56, PhRMA, Washington, 2003.
- Hofmann WK, de Vos S, Elashoff D, et al. Relation between resistance of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia to the tyrosine kinase inhibitor ST1571 and gene-expression profiles: a gene-expression study. *Lancet*, 2002; 359: 481-486.
- Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-577.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984; 226: 466-468
- Wartmann M, Altmann KH. The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2002; 2: 123-148.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-353.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597
- Lenz HJ, Mayer RJ, Gold PJ et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition): 22, 14S (July 15 Supplement), abs 3510
- Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition): 22, 14S (July 15 Supplement), abs 5507
- Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Late-Breaking Abstracts Booklet* 2004; 23: 18, abs 7022.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Grotzer V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497-1501.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3-7.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
- Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399-401.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
- Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Bevacizumab, erlotinib, and imatinib in the treatment of patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC): A Minnie Pearl Cancer Research Network phase I/II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 388s, abs 4542.
- Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-2555.
- Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103-1109.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
- Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 1237-1243.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-364.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 792-799.
- Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III Trial of paclitaxel

- (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: abs 4.
34. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.
 35. Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. Phase 2 trials of SU11248 show anti-tumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 380s, abs 4508.
 36. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts) Late Breaking Abstracts* 2005; 23: 1093s, abs 4510.
 37. Wang J, Lou P, Lesniewski R et al. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits antiangiogenesis without affecting cellular microtubule assembly. *Anti-cancer Drugs* 2003; 14: 13-19.
 38. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
 39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
 40. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
 41. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000; 355: 1822.
 42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
 43. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-1887.
 44. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
 45. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
 46. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126. A-xxxvii.
 47. Pfreundschuh MG, Trümper L, Ma D, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <= 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab - early stopping after the first interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 556, abs 6500.
 48. Devita Jr VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-895.
 49. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEA-COPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-2395.
 50. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298.
 51. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 52. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2727-41. Epub 2006 Jun 5.
 53. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath Jr CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596.
 54. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-224.
 55. Kochhar R, Khurana V, Bejjanki H, et al. Statins reduce breast cancer risk: a case control study in US female veterans. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: abs 514.
 56. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Raikar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Singhs HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):271-8.