

TALIDOMIDA

ENSAYOS CLINICOS EN CANCER

PEDRO M. POLITI

II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El descubrimiento de la actividad anti-angiogénica de la talidomida dio impulso a una serie de ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas. La talidomida bloquea *in vivo* los efectos de sustancias angiogénicas como bFGF, VEGF e interleuquina 6, y causa regulación "en menos" del factor de necrosis tumoral alfa. La talidomida mostró actividad antitumoral clínica en ensayos de fase II en sarcoma de Kaposi, gliomas, mieloma múltiple refractario a quimioterapia, y en cáncer de próstata hormono-refractario. Adicionalmente, la talidomida contrarrestó la pérdida de peso asociada a diversas neoplasias. En contraste, esta droga fue inactiva en cáncer de mama, cáncer de pulmón, y de riñón. La toxicidad limitante de la talidomida es la sedación. Otros efectos adversos incluyen erupción cutánea, constipación, xerostomía y elevación de transaminasas, así como neuropatía periférica, y el potencial teratogénico históricamente conocido. Las ventajas de la talidomida incluyen su actividad por vía oral, su perfil de toxicidad sustancialmente menos marcado que el de los agentes citotóxicos, y su bajo precio. El esclarecimiento del rol potencial de la talidomida en el tratamiento de tumores humanos aguarda ensayos clínicos controlados.

Abstract *Thalidomide. Clinical trials in cancer.* The breakthrough discovery of the anti-angiogenic effects of thalidomide gave impetus to a series of clinical trials in patients with solid tumors and hematologic malignancies. Thalidomide has been shown to block the activity of angiogenic substances like bFGF, VEGF and interleukin 6. This drug also down-regulates TNF alpha. Thalidomide has shown clinical antitumor activity in single-agent, phase II clinical trials in AIDS-related Kaposi sarcoma, glioma, multiple myeloma refractory to chemotherapy, and hormone-refractory prostate cancer. In contrast, thalidomide was inactive in breast, lung and kidney cancer. The dose-limiting toxicity of thalidomide is sedation. Other adverse effects include skin rash, constipation, dry mouth and liver function abnormalities, along with peripheral neuropathy and the drug's well-known teratogenic potential. The advantages of thalidomide include the convenience of the oral route of administration, the drug's toxicity profile—substantially milder than that of chemotherapy—and its low cost. The potential role of thalidomide in the treatment of human neoplasia will be confirmed by means of randomized clinical trials.

Key words: thalidomide, angiogenesis, solid tumors, multiple myeloma, Kaposi sarcoma

En este Simposio se presentan numerosos enfoques novedosos, que construyen el paradigma de una terapéutica basada en mecanismos, en nuevos blancos que van siendo delineados y validados. Sin embargo, el proceso de descubrimiento, seguido del desarrollo preclínico y clínico, tiene un inconveniente: el tiempo. Muchas promesas de hoy no estarán disponibles sino dentro de unos años. Por este motivo, es apropiado enfocar nuestra atención en las herramientas farmacológicas disponibles hoy mismo, y nada mejor que la historia de la talidomida para ilustrar este punto. De droga maldita a droga huérfana, y luego a opción terapéutica, el camino que ha recorrido este fármaco es singular¹.

La talidomida fue licenciada en Europa como sedante hace algo más de cuatro décadas. Su poder teratogénico resultó tan marcado que en ciertos casos bastó una sola dosis, administrada en el período crítico del desarrollo embriológico para generar un devastador tipo de malformación, conocido como focomielia. Se estima que unos 12 000 individuos fueron afectados.

Debido a su actividad inmunomoduladora, particularmente notable en casos de eritema nudoso leproso, la talidomida continuó siendo utilizada en forma muy restringida en diversos países, generalmente bajo el control de sistemas estatales, y en manos de un grupo reducido de especialistas.

En 1994, el grupo liderado por Folkman en Boston, comunicó que la talidomida poseía efectos anti-angiogénicos *in vivo*². El efecto se debería a un metabolito, aún no identificado. La talidomida bloqueó el efecto de factores angiogénicos como bFGF y VEGF.

Teniendo en cuenta el importante rol de la neo-angiogénesis en el desarrollo fetal, la reparación de heridas, los procesos inflamatorios, y la progresión de la enfermedad neoplásica (como soporte de crecimiento tumoral, invasión y metástasis), este hallazgo revolucionó el pensamiento médico en diversas áreas, principalmente en oncología. El grupo de Folkman continuó su tarea, identificando una serie de péptidos endógenos con actividad anti-angiogénica –incluyendo la endostatina.

Con estas consideraciones como base racional, resultó de interés evaluar la posible actividad antitumoral de la talidomida en pacientes con neoplasias malignas refractarias al tratamiento estándar. En apoyo de esta idea, puede citarse, además, que la talidomida no exhibe el perfil de efectos tóxicos característico de los citotóxicos (alopecia, náusea, vómito, mielosupresión, etc); es generalmente bien tolerada, activa por vía oral, y no es susceptible a los mecanismos de resistencia que limitan la actividad de los citotóxicos. Adicionalmente, a mediados de la década pasada ya quedaba claro que la talidomida exhibía actividad clínica en un espectro de situaciones clínicas: enfermedad de Behcet, aftas orales y genitales (no herpéticas), y reacción injerto-contrahuésped. Estudios preclínicos documentaron modesta actividad de la talidomida como anti-HIV-1 y anti-*Mycobacterium avium*.

Los estudios mecanísticos proveyeron alguna información adicional: la talidomida antagoniza al TNF alfa y a la IL-6, mediante regulación "en menos" (*down-regulation*) de sus receptores, así como menor transcripción del ARN mensajero del TNF alfa.

Un punto metodológico importante es cómo medir la eventual actividad antitumoral de la talidomida. Un fármaco antiangiogénico quizás podría no generar reducción mensurable del volumen tumoral, sino solamente una prolongada estabilización. Sería un efecto *citostático*, más que *cito-cida*. ¿Servirían los criterios convencionales empleados para evaluar clínicamente a los agentes citotóxicos?

Ensayos en fase I con talidomida

Los primeros ensayos clínicos en fase I en pacientes con cáncer (conducidos con el fin de evaluar la farmacocinética en humanos, el perfil de toxicidad, y la dosis recomendada para futuros estudios) mostraron que la talidomida producía somnolencia dosis-dependiente (y dosis-limitante), constipación y xerostomía, erupción cutánea en 5-10% de los casos, parestesias, y ocasionalmente, neutropenia. En resumen, un tratamiento razonablemente bien tolerado, por vía oral, para pacientes gravemente enfermos. El rango de dosis fue de 100 a 1200 mg diarios, en toma nocturna única o en dosis divididas. No se detectó interacción significativa con inhibidores de proteasas (en

pacientes HIV-positivos) ni con anticonvulsivantes (en pacientes con gliomas). Es de interés mencionar que los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA toleraron dosis sustancialmente menores que los pacientes con injerto-contrahuésped. Diversos autores identificaron las dosis máximas toleradas en el rango de 600 a 1200 mg diarios. En algunos estudios, la elevación gradual de la dosis a lo largo de varias semanas permitió llegar a los valores posológicos mayores.

Los estudios farmacocinéticos en la fase I llevados a cabo por investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. mostraron que la droga era lenta e irregularmente absorbida en el tubo digestivo (debido a su pobre hidrosolubilidad). No es posible brindar un valor numérico de su biodisponibilidad oral, debido a que no hay disponible una formulación intravenosa. La vida media beta es de 5 a 7 horas, salvo en pacientes añosos con cáncer de próstata, donde registra valores de aproximadamente 18 horas. No se identificaron aún los metabolitos activos. No se halló evidencia de inducción o inhibición enzimática debida a la talidomida. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, son relevantes para el médico las interacciones de los anticonceptivos orales que deben ser administrados conjuntamente con la talidomida a las mujeres en edad fértil.

Ensayos en fase II

Con esta información disponible, se llevaron a cabo ensayos en fase II (restringidos a una patología), a fin de establecer una estimación inicial de actividad (porcentaje de respuestas objetivas) y toxicidad. La Tabla 1 identifica patologías en que la talidomida mostró actividad, y otras en que la evaluación resultó no concluyente o negativa.

TABLA 1.– Evaluación de la talidomida en ensayos clínicos de fase II

I. Como antitumoral	
Hallada activa* en:	Evaluación no concluyente, o negativa en:
Sarcoma de Kaposi	Carcinoma mamario
Mieloma múltiple	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Glioma	Carcinoma renal
	Carcinoma de pulmón, a células no pequeñas
II. Como antagonista de la caquexia neoplásica	

*: criterio usual de actividad en fase II: 20% de respuestas objetivas o más. Definición de respuesta objetiva (Grupo Cooperativo del Este de los EE.UU. - ECOG): Reducción del producto de los diámetros transversales de la lesión medible en al menos 50%, sin aparición de lesiones nuevas, sostenido por al menos 4 semanas.

Talidomida en sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia clasificada como enfermedad marcador de SIDA. Se caracteriza por lesiones cutáneo-mucosas altamente vascularizadas, y causa importante de morbilidad, incapacidad, y en ocasiones, muerte, particularmente en los casos en que hay compromiso pleuropulmonar o enfermedad voluminosa. Estos pacientes se hallan severamente inmunocomprometidos, en riesgo de infecciones oportunistas graves, y suelen exhibir una condición clínica particularmente frágil, por lo que no toleran bien los tratamientos citotóxicos. Por otra parte, la enfermedad es fácilmente accesible para medición y documentación. El número de tratamientos disponibles para estos pacientes es limitado, e incluye citotóxicos como el paclitaxel y antraciclinas liposomales (doxorubicina y daunorubicina).

Nuestro grupo de la II Cátedra de Farmacología llevó a cabo, en colaboración con colegas oncólogos e infectólogos, uno de los primeros ensayos clínicos en fase I con talidomida que registra la literatura en sarcoma de Kaposi³. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad de pronóstico desfavorable (tumor voluminoso, presencia de edema, recuento de linfocitos CD4 < 100/μl, enfermedad progresiva luego de tratamiento sistémico para el sarcoma de Kaposi). Los pacientes continuaron con el régimen de anti-retrovirales que recibían antes de ingresar al estudio. El ensayo se llevó a cabo antes de la amplia disponibilidad de inhibidores de proteasa. La dosis máxima tolerada fue de 600 mg diarios (en tomas divididas). Se registraron dos respuestas, a niveles de dosis de 200 y 300 mg diarios. La somnolencia fue la toxicidad limitante. Se registró un solo caso de erupción cutánea y fiebre, que recurrió con la re-exposición a la droga.

Little et al.⁴ del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. publicaron este año un ensayo de fase II en 20 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, permitiendo que cada paciente escalara individualmente su dosis diaria, según su tolerancia. Es de interés mencionar que casi todos estos pacientes recibían esquemas de terapia anti-retroviral que incluían inhibidores de proteasas. Estos investigadores comunicaron un 40% de respuestas, a expensas de toxicidad modesta. El tiempo hasta la respuesta clínica fue de 8 semanas -un punto consistente con la interpretación mecanística, e importante a la hora de seleccionar una terapéutica. La sedación fue dosis-limitante. Se observó depresión en 7 pacientes, la cual mejoró al reducir las dosis de talidomida. Otros efectos adversos: erupción cutánea, neuropatía periférica y neutropenia. El tratamiento fue, en general, bien tolerado. El nivel de TNFalfa sérico se

elevó inicialmente en estos pacientes, para regresar a valores no diferentes de la evaluación pre-tratamiento. No hubo cambios significativos en el valor sérico mediano de IL-6, bFGF o VEGF. La carga viral mediana (para HIV-1 y para KSHV) no sufrió modificaciones significativas.

Talidomida en mieloma múltiple

Esta enfermedad es aún incurable en la enorme mayoría de los casos. El tratamiento estándar incluye poli quimioterapia. Los pacientes recaídos pueden incrementar su sobrevida con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de médula ósea. Los pacientes que recaen luego del trasplante, o cuya enfermedad progresa a pesar de él, prácticamente no tienen opciones terapéuticas útiles.

Barlogie et al.⁵ de la Universidad de Arkansas, trataron 84 pacientes con mieloma recaído o refractario, 76 de los cuales ya habían recibido un trasplante autólogo de médula ósea. En esta población de pronóstico desfavorable, el uso de talidomida en dosis de 800 mg (con ajuste individual de la dosis según tolerancia) generó 32% de respuestas objetivas (con disminución de la proteína monoclonal en > 50%). Es interesante destacar que 2 pacientes obtuvieron una respuesta completa (con documentación por biopsia medular) y que otros 6 pacientes vieron disminuir su proteína monoclonal en > 90%. En más del 80% de los pacientes respondedores, se corroboró disminución del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea. El tiempo hasta la respuesta fue de 6-8 meses, y la duración mediana de la misma superó los 14 meses (notable bajo todo aspecto, para este tipo de pacientes refractarios). El recuento de microvasos en la médula ósea no se modificó significativamente. Queda por discernir si este dato representa que -al menos en mieloma- la talidomida ejerce efectos antitumorales por un mecanismo diferente del propuesto anti-angiogénico, o si el recuento de microvasos no es la metodología apropiada para evaluar la actividad antiangiogénica en la clínica.

El tratamiento fue generalmente bien tolerado. Un tercio de los pacientes experimentó somnolencia, constipación y/o fatiga. Los efectos hematológicos fueron raros. Una revisión de los datos provistos por los autores muestra que no hubo neutropenia grado 3 o 4 (< 1000 o 500/μl, respectivamente). Compárese esta descripción con -por ejemplo- el perfil de toxicidad de la quimioterapia convencional o el de las altas dosis de citotóxicos. Este grupo comunicó recientemente -en forma de resumen- su experiencia ampliada a más de 300 pacientes⁶.

Talidomida en carcinoma prostático hormono-refractario

Cuando el carcinoma prostático se vuelve refractario a la manipulación hormonal (análogos de LH-RH + antiandrógenos; estrógenos, etc), las opciones son limitadas, y la filosofía terapéutica se basa en ganar kilometraje con tratamientos farmacológicos sencillos y de baja toxicidad, manteniendo una buena calidad de vida. La opción de emplear quimioterapia se reserva para pacientes con rápida progresión de enfermedad o compromiso visceral. Sin embargo, no hay evidencias de una prolongación de la sobrevida con quimioterapia, y sus efectos adversos son marcados.

En este marco de referencia, es importante valorar los resultados de Figg et al.⁷ del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. quienes condujeron un ensayo clínico de fase II en esta patología, asignando 63 pacientes al azar a una dosis baja, fija (200 mg diarios), o bien a una dosis progresivamente escalada, según tolerancia individual, hasta 1200 mg diarios. La dosis alta no fue bien tolerada, debido a la aparición de sedación (limitante), constipación, fatiga y neuropatía periférica. Con la dosis baja se obtuvo disminución del PSA (antígeno prostático) sérico (en más de 50% del valor pre-tratamiento) en 18% de los pacientes. La sobrevida mediana –para todos los pacientes– fue de 15.8 meses. Es importante considerar que se efectuaron mediciones seriadas del nivel de bFGF sérico, y que el tenor de este factor angiogénico disminuyó en paralelo con el PSA, brindando apoyo a la interpretación de un mecanismo antiangiogénico de la talidomida como responsable de la respuesta del PSA.

Talidomida en gliomas de alto grado

Fine et al.⁸ evaluaron dosis de 800-1200 mg diarios de talidomida en 39 pacientes con gliomas de alto grado, 25 de ellos con glioblastoma multiforme, y 12 con astrocitoma anaplásico. Obtuvieron 2 respuestas parciales, y en otros 14 pacientes, enfermedad estable. La talidomida fue bien tolerada. La toxicidad consistió en somnolencia, neuropatía, constipación y fatiga.

Talidomida en hepatocarcinoma irreseccable

El tratamiento con potencialidad curativa en hepatocarcinoma es la cirugía. Desafortunadamente, los pacientes cuya enfermedad es irreseccable enfrentan un panorama muy desfavorable. Generalmente se hallan debilitados por la enfermedad, o por patologías asociadas, como la cirrosis hepática, y no toleran tratamientos agresivos. Patt et al.⁹ del MD Anderson Cancer Center de Houston, comunicaron los resultados de un interesante

ensayo en fase II de talidomida en este grupo de pacientes. La dosis fue repartida entre la tarde y la noche, para minimizar la somnolencia. Sobre 21 pacientes evaluables, comunicaron una respuesta parcial, y 11 casos de enfermedad estable. La sobrevida mediana fue de 28 semanas (74 semanas en los pacientes con respuesta parcial). El tratamiento fue bien tolerado. La somnolencia fue el efecto adverso más frecuente. Es de interés señalar que 20% de los pacientes presentaron erupción cutánea, considerada secundaria al tratamiento con talidomida.

Conclusiones

La talidomida es un fármaco que brinda beneficio modesto, pero tangible y asociado con buena calidad de vida, a un espectro bien definido de pacientes con tumores malignos refractarios. El interés en este medicamento (aprobado recientemente en EE.UU. sólo para el tratamiento del eritema nudoso leproso) está en aumento. La oficina de la FDA que autoriza las solicitudes de uso compasivo de medicamentos comunicó este año que había recibido y aprobado más de 500 solicitudes para administrar talidomida a pacientes con tumores malignos¹⁰.

Solamente ensayos clínicos comparativos, randomizados, apropiadamente diseñados y conducidos, podrán determinar con precisión si la talidomida es suficientemente eficaz y segura como para merecer aprobación como tratamiento oncológico. Entretanto, contamos con una serie de ensayos de fase II, en un espectro de neoplasias malignas refractarias y de mal pronóstico, que indican un nivel de actividad interesante (al menos en sarcoma de Kaposi, carcinoma prostático hormono-refractario y mieloma), a expensas de modesta toxicidad.

Esta presentación tuvo como objetivo mostrar que:

- En tanto esperamos tener disponibles otros tratamientos no-citotóxicos y de mecanismo de acción novedoso, hay un fármaco comercialmente disponible en nuestro país, activo por vía oral, de toxicidad modesta, con ensayos de fase II indicativos de actividad clínica en patologías selectas.

- Es posible ofrecer hoy a los pacientes un tratamiento de mecanismo de acción novedoso, simple, cómodo, sin venopunturas y sin el cortejo tóxico que acompaña a los citotóxicos.

- No es un *sine qua non* que todo tratamiento nuevo deba ser extremadamente costoso: un comprimido de 100 mg de talidomida cuesta \$ 1.20.

- El *insight* mecanístico brindado por la investigación básica puede iluminar el empleo de un fármaco, en grado tal que una droga maldita podría pasar a ser considerada una esperanza, para emplear expresiones populares.

- Para los funcionarios y políticos del ajuste: este logro... "la investigación lo hizo!"

Agradecimientos: A los pacientes que participaron en estos ensayos clínicos, por su coraje. A los Dres. Daniel Lewi, Graciela Reboredo, Marcelo Losso y Claudia Vujacich, por sus ideas y su excelente cuidado de los pacientes en el ensayo de fase I de talidomida en sarcoma de Kaposi. A los miembros del *Cáncer Team*, Dra. Susana Etchegoyen y Lic. Diana Braceras, por sus útiles sugerencias y su análisis crítico de este manuscrito.

Bibliografía

1. Stirling DI. Pharmacology of thalidomide. *Semin Hematol* 2000; 37 (Suppl 3): 5-14.
2. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5.
3. Politi P, Reboredo G, Losso M, Vujacich C, Schwartzmann G, Lewi D. Phase I trial of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1998; 17: 41.
4. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2593-602.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
6. Barlogie B. Thalidomide (T) in the management of multiple myeloma (MM): The Arkansas experience in > 300 patients (pts) with single agent (SA) and combination therapy. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000; 19: 9.
7. Figg WD, Bergan R, Brawley O. Randomized phase II study of thalidomide in androgen-independent prostate cancer (AIPC). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1997; 16: 333.
8. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 708-15.
9. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of Thalomid (thalidomide) for treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000; 19: 266.
10. Hirschfeld S, Wilson C, Pelosi M. The FDA experience on the use of thalidomide in advanced malignancies. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000; 19: 607.

To engage the public in what research is really about – the pursuit of knowledge – is a challenge, given science's growing complexity and rapid advance. Most advances have flowed not from a desire to improve society, but from natural human curiosity – although the benefits, sometimes not realized for many decades, have been considerable. The biologist J.B.S. Haldane believed that no one could have predicted that measuring the length of mercury columns could lead to an understanding of thunderstorms and fever, and the statistician Karl Pearson thought that Heinrich Hertz's discovery of electromagnetic forces had no useful application. Marconi proved him wrong. ... Discovery is the real pleasure of science. To give the last word to Medawar: "Pure science requires no justification outside itself, and its usefulness has no bearing on its valuation".

Interesar al público en lo que es la investigación científica – la búsqueda del conocimiento – es un desafío, dada su complejidad y rápido avance. La mayoría de los adelantos surgieron no de un deseo de mejorar la sociedad, sino por simple curiosidad – a pesar de que los beneficios, a veces ocultos durante décadas, fueron considerables. El biólogo J.B.S. Haldane creía que nadie podría haber predicho que medir el largo de las columnas de mercurio pudiera llevar a la comprensión de las tormentas eléctricas y de la fiebre, y el estadístico Karl Pearson creía que el descubrimiento de las fuerzas electromagnéticas por Heinrich Hertz no tenía aplicación alguna. Marconi demostró que estaba equivocado. ... En ciencia, el descubrimiento es el verdadero placer. Para darle la última palabra a Medawar "La ciencia básica no requiere justificativo fuera de sí misma, y su aplicación no debe tomarse en cuenta para su evaluación"

Nancy J. Rothwell

Show them how it's *really* done. The public's appetite for science will not be whetted by a diet of dry facts. *Nature* 2000; 405: 621