

Revista Cubana de Farmacia 2012 vol. 46 (supl. 1)

Congreso Cubafarmacia 2012

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA

Autores: Ivis Cristina Mendoza Hernández^I, Dra. María Acelia Marrero Miragaya^{II},
Yisel Ávila Albuerne^{III}

^I Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacología. Investigador
Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. Cuba.

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de 2do Grado en Cirugía General.
Investigador Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La
Habana. Cuba

^{III} Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacología. Investigador
Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. Cuba
ivismendoza@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Tradicionalmente la evaluación de las drogas antitumorales ha estado asociada a la reducción del tumor. La introducción de nuevas terapias biológicas ha marcado un cambio en la estrategia de evaluación de las drogas antitumorales, resultando de mayor interés la evaluación de la supervivencia del paciente asociado a calidad de vida aceptable y baja toxicidad del tratamiento. Con este trabajo nos propusimos revisar el diseño de los ensayos clínicos en oncología desde la década de los años 50. Materiales y métodos: Basado en un curso de ensayos clínicos, complementado con búsqueda en PubMed, artículos, guías internacionales y 27 ensayos clínicos en oncología conducidos por el Centro Nacional de Ensayos Clínicos se realizó este trabajo para describir cambios en selección de variables usadas en oncología. Resultados: En los inicios se consideraba como variable principal la respuesta objetiva, sin embargo las evidencias derivadas del análisis de datos de ensayos clínicos han demostrado que la desaparición o reducción inicial en el tamaño de las lesiones no necesariamente se asocia a mayor supervivencia del paciente, con calidad de vida aceptable. Por otra parte, el efecto del tratamiento con las terapias biológicas no se evidencia directamente en la reducción de las lesiones. Todo lo anterior ha conllevado a que en la actualidad, la variable principal de elección para estos productos, sea la supervivencia global. Conclusiones: Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado que para lograr una mejoría en la supervivencia del paciente no es suficiente con lograr una respuesta objetiva inicial de la enfermedad oncológica.

Introducción

Si nos remontamos a la historia del surgimiento de la quimioterapia, encontramos los inicios entre 1940-1950 cuando Goodman y Gilman¹, basados en autopsias y otros estudios en personas expuestas al gas mostaza que habían revelado una profunda disminución de la linfa, pensaron que este agente podría ser usado en el tratamiento del linfoma. Con la colaboración de otros investigadores observaron en el primer paciente inyectado con mustina una dramática reducción de la masa tumoral.

Después de la Segunda Guerra Mundial, Sidney Farber², patólogo de la escuela médica de Harvard usó metabolitos análogos, primero aminopterina y luego ametopterina (hoy metotrexato) antagónicos al ácido fólico, que bloqueaban la función de las enzimas que requerían metabolitos.

No fue hasta el año 1948, que Farber y colaboradores, con la remisión lograda en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), demostraron que los antimetabolitos podían suprimir la proliferación de células malignas, y restablecer el funcionamiento de la médula ósea².

En el año 1955, el congreso de Estados Unidos creó el National Cancer Chemotherapy Service Center (NCCSC) en el Instituto Nacional contra el Cáncer de EU (NCI), primer programa federal que promovió el descubrimiento de drogas contra el cáncer y facilitó el desarrollo de metodologías y herramientas, tales como líneas celulares y modelos animales, para el desarrollo de la quimioterapia (QT).

Una década después, en 1958 en el propio NCI, Roy Hertz y Min Chiu Li³ descubrieron que el tratamiento sobre la base sólo de metotrexato podía curar el coriocarcinoma. Este fue el primer tumor sólido curado por tratamiento con QT.

En la década de los años 60, específicamente en 1965, James Holland y colaboradores formularon la hipótesis de la combinación de drogas, cada una con un mecanismo de acción diferente. Administraron simultáneamente metotrexato (un antimetabolito), vincristina (un alcaloide de la vinca), 6-mercaptopurina (6-MP) y prednisona (régimen POMP) e indujeron una remisión de larga duración en niños con LLA. En la actualidad, casi todos los regímenes de QT usan este paradigma de múltiples drogas administradas simultáneamente⁴.

Durante los años siguientes se sucedieron otros descubrimientos de relevancia similar y ya en 1987, 23 años después del descubrimiento de los taxanos, y a cuatro años de iniciados los estudios clínicos en tumores sólidos, fue probada la efectividad del paclitaxel (Taxol)[®] en la terapia contra el cáncer de ovario. En el año 1996 un análogo más estable y menos tóxico el genérico Irinotecan (Camptothecin-11), fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del cáncer de colon, introducido más tarde en el tratamiento del cáncer de mama y pulmón⁴.

Los agentes basados en platino fueron descubiertos por Barnett Rosenberg de la Michigan State University, en el NCI como un artefacto experimental al explorar los posibles efectos de un campo eléctrico en el crecimiento de una bacteria. La bacteria inesperadamente cesaba su división cuando estaba bajo el campo eléctrico, pero por efecto del electrodo de platino⁵.

En el último período se introdujeron las Nitrosoureas, agente alquilante sintetizado por John Montgomery del Southern Research Institute, que alteran la composición del material genético en células de división rápida, como las células cancerígenas, lo que causa muerte celular selectiva. También se incorporaron nuevos agentes

como el Fludarabino fosfato, análogo de la purina empleado en el tratamiento de LLC y las antraciclinas y epipodofilotoxinas, inhibidores de la acción de la topoisomerase II⁵.

Tras tantos años de investigación científica y hallazgos, podría pensarse que el tratamiento del cáncer era algo logrado, sin embargo, no debemos olvidar, que muchos de estos agentes quimioterapéuticos fueron descubiertos básicamente por casualidad, por ensayo o inhibiendo la ruta crítica del metabolismo de la división celular, pero nunca por investigación particularmente específica para un tipo de célula cancerígena, para un blanco terapéutico específico y que el efecto terapéutico que se lograba con estos agentes, era mayormente por citotoxicidad, que provoca la reducción del tumor, lo que no en todos los casos se traducía en una ventaja en la supervivencia del paciente.

¿Cuáles son las razones de la evolución divergente de los diseños de ensayos de oncología con respecto a otras áreas terapéuticas? Existen diversas causas que contribuyen a esta variación, a saber: 1) una escasez antigua de objetivos y medicamentos, 2) el dogma tradicional en oncología que "más es mejor ", 3) la naturaleza sobre todo predecible, reversible y dependiente de la dosis de toxicidad de la mayoría de los agentes citotóxicos, 4) una rápida aceptación de toxicidad por ambas partes (oncólogos y pacientes con cáncer), 5) la creencia de que una tasa de respuesta observada es suficiente información para orientar el desarrollo futuro, 6) la aceptación de los diseños de ensayo de fase II que identifican a los agentes que pueden ser no eficaces, pero no predicen el éxito de la fase III, y 7) malestar entre muchos oncólogos y pacientes oncológicos con respecto al uso de placebo.

El paradigma de la investigación oncológica ha ido cambiando y las terapias contra el cáncer con nuevos mecanismos de acción molecular, diferentes a la quimioterapia convencional, se está redireccionando. Con el presente trabajo nos propusimos revisar el diseño de los ensayos clínicos en oncología desde la década de los años 50 en función de las variables más utilizadas como principales, así como los criterios seguidos para su evaluación.

Métodos

Esta revisión narrativa se basa en material de un curso de ensayos clínicos en oncología desarrollados por los autores, y se complementa con una búsqueda en PubMed anterior a Octubre 2011 utilizando las palabras claves "diseños de ensayos clínicos en oncología", "endpoints en oncología", artículos y protocolos relacionados con el diseño de 27 ensayos clínicos en oncología conducidos por el Centro Nacional de Ensayos Clínicos, guías internacionales estandarizadas para la evaluación de respuesta en diferentes tipos de enfermedades oncológicas y guías para el diseño de ensayos clínicos en oncología.

Resultados

Principales variables en los Ensayos Clínicos iniciales en Oncología.

En los diseños iniciales de Ensayos Clínicos (EC) en oncología en fases tempranas se evaluaba en primer lugar la seguridad, en función de la toxicidad durante el tratamiento y la morbilidad post-operativa, mientras que relacionado con el efecto/eficacia de las drogas en estudio se consideraba como variables principales la respuesta tumoral (Respuesta Completa/RC, Respuesta Parcial/RP o la Tasa de Respuesta Objetiva/ORR) y el control del tumor (Estabilización de la Enfermedad/EE).

En las fases tardías, por su parte, en busca de la evaluación de eficacia, se consideraban variables como la Supervivencia Global (SV) u Overall Survival (OS), la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) o Progression Free Survival (PFS) y de igual forma se continuaba evaluando la seguridad del tratamiento en estudio, en relación principalmente con efectos tardíos (EA), así como el efecto en la calidad de vida del paciente⁵.

Evolución de las variables usadas para la aprobación de nuevos medicamentos en Oncología.

Las variables usadas para la aprobación de los nuevos fármacos en oncología, también ha ido variando con el paso de los años. En los '50, la aprobación de un nuevo medicamento, se lograba a través de la evaluación médica subjetiva de la respuesta del tumor. No se disponía en esos años de las herramientas necesarias para la evaluación de la respuesta en el paciente. Sin embargo, ya en los años 70, la variable por ciento de respuesta objetiva (por sus siglas en inglés, ORR: objective response rate), era evaluada por medida del tumor a través de estudios radiológicos o examen físico y es en 1977 cuando se publican los principios para la evaluación de la respuesta en el tratamiento del cáncer de mama⁵, los cuales constituyeron el primer paso hacia la estandarización de la evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

A inicios de los años 80, constituía una exigencia para la aprobación de nuevas drogas demostrar mayores evidencias de beneficio clínico para el paciente, lo cual incluía mejora en la supervivencia (SV), en la calidad de vida de los pacientes (por sus siglas en inglés, QOL: quality of life), mejora física en el funcionamiento de determinadas funciones o mejora en los síntomas relacionados con la enfermedad

oncológica, beneficios no siempre pronosticados para el paciente por la tasa de respuesta objetiva.

En el año 1981, la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, por sus siglas en inglés) adopta los criterios para la evaluación de los tumores sólidos a partir de los criterios para cáncer de mama establecidos en el año 1977⁶.

El término variable surrogada (“surrogate endpoint”) se usó por primera vez en 1983 y es a partir de los años 90 que se comienza a ver el uso de estas variables surrogadas de beneficio clínico, por ejemplo: mejora en la supervivencia libre de enfermedad (aceptada en pacientes sometidos a cirugía selectiva) y duración de la respuesta completa alcanzada luego del tratamiento. En el año 1990 se aceptó la variable Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) como variable principal a través de la evaluación del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo. De forma similar en 1991 es aceptada la variable Supervivencia Libre de Progresión (PFS) como variable principal a través de la evaluación del uso del carboplatino en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario, y en este mismo año, se introduce el uso de la Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) en escenarios adyuvantes⁵.

Dada la necesidad creciente de la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de pacientes con cáncer, asociado al boom de nuevos fármacos en estudio para dicha patología, en el año 1992 se incluye la aprobación acelerada de drogas para el tratamiento del cáncer, sobre la base de variables surrogadas que demostraran beneficio clínico para los pacientes^{5, 7}.

Sobre la base de la estandarización de los criterios para evaluar la respuesta en tumores sólidos, en el año 1996 se actualizan los criterios de la OMS basado principalmente en los avances logrados en la evaluación imagenológica de los pacientes y dado el mayor énfasis que se da en estos años a la tasa de respuesta, luego del tratamiento oncoespecífico⁵.

En el año 1999 se publican por primera vez criterios de respuesta específicos para una entidad médica, en este caso para evaluar la respuesta en pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH)⁸ y cáncer de próstata hormono resistente⁹.

Luego de análisis exhaustivos por paneles de expertos de los criterios de evaluación de respuesta en pacientes oncológicos, en el año 2000 se publican los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST)¹⁰, los cuales reemplazan los criterios de la OMS definidos en 1981 para la evaluación de respuesta en este tipo de pacientes.

Otras modificaciones en las variables usadas para la evaluación de respuesta de los fármacos en las enfermedades oncológicas incluyeron, en el año 2003, la recomendación para el uso de la DFS como variable principal para EC en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), en el 2004, igualmente el DFS es considerado como variable aceptable para EC en pacientes con cáncer de colon en escenario adyuvante.

La FDA publica en el año 2007, la versión final de la guía sobre *endpoints* en EC en cáncer (FDA 2007)⁷ y en el año 2009 se publica la actualización de la nueva versión del RECIST (1.1)¹¹, con la cual se introducen nuevos cambios a los criterios establecidos en la versión del año 2000, sobre la base de la experiencia acumulada en los EC realizados en estos años.

Variables más usadas en la actualidad para la aprobación de nuevos fármacos en Ensayos Clínicos en Oncología. Algunas definiciones.

Las variables que con mayor frecuencia se usan en la actualidad para el diseño de los ensayos clínicos en oncología son: Supervivencia Global (SV) u Overall Survival (OS), Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) o Disease Free Survival (DFS), Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) u Objective Response Rate (ORR), Tiempo a la Progresión (TP) o Time to Progression (TTP), Supervivencia Libre de Progresión (SLP) o Progression Free Survival (DFS), respuesta inmunológica, calidad de vida y seguridad^{5, 7}.

La Supervivencia Global (SV) se define como el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta el fallecimiento por cualquier causa, y es medida en el análisis por intención de tratar. Constituye la variable más confiable para ensayos clínicos en cáncer. La mejora en la SV es un beneficio clínico incuestionable. Es una variable precisa y fácil de medir, documentada por la fecha de fallecimiento del paciente, y por tanto, libre de sesgos⁷.

La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) es el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la recurrencia o recaída del tumor, aparición de un segundo tumor o muerte por cualquier causa⁷.

La Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) se define como la proporción de pacientes con reducción en el tamaño del tumor, evaluada siguiendo los criterios RECIST, en una cantidad predefinida anteriormente y en un período mínimo de tiempo predefinido. Considera la suma de las RP y RC. Algunos promotores han propuesto incluir EE como componente de la TRO; pero la evaluación del efecto de la droga generalmente involucra comparación con un control⁷.

Basado en la TRO se considera la duración de la respuesta que no es más que el tiempo transcurrido desde que se alcanza la respuesta inicial hasta documentar la progresión del tumor.

La Tasa de Respuesta Objetiva es directamente atribuible al efecto antitumoral de la droga aún en EC de un grupo. La TRO ha sido la variable primaria surrogada usada para la aprobación acelerada de drogas para el tratamiento del cáncer porque es directamente atribuible al efecto de la droga, además de que la respuesta del tumor es ampliamente aceptada como relevante por los oncólogos, así como en las guías de tratamiento del cáncer. Una TRO elevada, y con duración suficiente de la respuesta, señala a un beneficio clínico para el paciente⁷.

El Tiempo a la Progresión (TTP), es el tiempo transcurrido desde la aleatorización del paciente hasta la progresión objetiva del tumor⁷. Solo incluye las muertes relacionadas con el tumor⁶.

La Supervivencia Libre de Progresión (SLP), es el tiempo transcurrido desde la aleatorización del paciente hasta la progresión objetiva del tumor o la muerte por cualquier causa^{5, 7}.

Otras variables que en ocasiones son evaluadas en relación con el efecto del tratamiento son tiempo hasta la interrupción del tratamiento (TTF), tiempo a la progresión de los síntomas o tiempo a la aparición de los síntomas. El Tiempo hasta la Interrupción del Tratamiento (TTF, por sus siglas en inglés), es el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la interrupción del tratamiento por cualquier razón (incluyendo progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento o muerte). El TTF no es recomendado como variable para aprobación de drogas debido, precisamente a que combina mediciones de eficacia y toxicidad⁷.

El tiempo a la progresión de los síntomas, representativo de beneficio clínico en los pacientes, es una variable poco usada, de mayor credibilidad en ensayos clínicos con un diseño riguroso, preferiblemente a ciegas. Se sugiere en situaciones clínicas determinadas, como enfermedades con bajo por ciento de respuesta completa o cuando resulta difícil documentar el beneficio al paciente en función de la supervivencia. En poblaciones altamente sintomáticas se prefiere medir respuesta del tumor y beneficios en los síntomas⁷.

El tiempo a la progresión de los síntomas y el tiempo a la aparición de los síntomas pueden ser variables razonables en poblaciones de pacientes donde el tratamiento puede ser a ciegas, o donde un gran número de pacientes que están progresando son sintomáticos, en escenarios donde no existe terapia efectiva y no es apropiado el seguimiento radiológico frecuente al paciente.⁷

Las determinaciones de biomarcadores en sangre u otros fluidos corporales no constituyen por si mismas variables primarias para la aprobación de drogas. Se requieren investigaciones adicionales para establecer la validez de los exámenes disponibles y determinar si una mejora en tales marcadores es razonablemente confiable para predecir beneficio clínico o establecer surrogados de beneficio clínico. Se ha aceptado en ocasiones su inclusión como elementos adicional en la evaluación, como es el ejemplo del CA-125 en cáncer de ovario avanzado refractario o el antígeno prostático específico (PSA) en cáncer de próstata⁷.

Como parte de la evaluación de las nuevas drogas, es muy importante el efecto de las mismas en la calidad de vida del paciente, para ello se usan encuestas de calidad de vida validadas (ECV), específicas por indicaciones, generalmente las recomendadas por la EORTC que comprenden una escala general (EORTC QLQ-

C30) y escalas específicas según las localizaciones. Por ejemplo se aplica en pacientes con cáncer de próstata (EORTC QLQ - PR25), en mama (EORTC QLQ - BR23), en pulmón (EORTC QLQ – LC13) y en pacientes con cáncer colorectal (EORTC QLQ – CR38)⁷.

Durante la evaluación de un nuevo fármaco, incluso luego de su aprobación, uno de los aspectos más importantes a dar seguimiento en la realización de estudios clínicos es la evaluación de la seguridad de su uso, definiendo la intensidad de los eventos presentados, duración, gravedad, relación con el uso del medicamento en estudio (causalidad), si el evento descrito requirió o no tratamiento, si fue necesario tomar alguna conducta en relación con el tratamiento en estudio (disminución de dosis, interrupción temporal o definitiva). La seguridad es una variable a evaluar en cualquier fase del ensayo clínico⁷.

Tendencias actuales en la selección de las variables usadas en los Ensayos Clínicos en Oncología.

En la evaluación de la respuesta con estas nuevas terapias biológicas, se ha evidenciado que la respuesta clínica puede manifestarse después de un incremento inicial en el tamaño del tumor o de la aparición de nuevas lesiones, es decir, luego de la progresión de la enfermedad. En estudios con citoquinas, vacunas y anticuerpos monoclonales, la respuesta completa, parcial o la estabilización de la enfermedad se ha alcanzado, en ocasiones, después de un incremento inicial en el tamaño del tumor caracterizado como enfermedad en progresión según los criterios RECIST¹².

La estabilización de la enfermedad, según la evaluación por los criterios RECIST, es caracterizada tanto por un incremento en la medida del tumor insuficiente para

definir una enfermedad en progresión (aumento menor del 20 %) ¹¹, como por una disminución también insuficiente que no permite evaluar como respuesta parcial (reducción menor del 30 %) ¹¹. Sin embargo, con la terapia inmune, la enfermedad estable puede ser vista como un efecto del tratamiento ¹².

De igual modo, en respuesta al tratamiento con las nuevas terapias biológicas, la aparición de actividad antitumoral medible puede ser más prolongada que con las terapias citotóxicas. También se han encontrado evidencias de que la respuesta a la terapia inmune puede ocurrir después de la progresión convencional de la enfermedad (enfermedad en progresión por RECIST).

Con las drogas citotóxicas convencionales para el tratamiento del cáncer, ante la aparición de evidencias de progresión de la enfermedad la conducta ha sido interrumpir la terapia y pasar a una nueva línea de tratamiento, sin embargo, la interrupción de la terapia inmune, en presencia de enfermedad en progresión puede no ser apropiada. Precisamente uno de los cambios que se propone en la actualidad para el tratamiento con estos nuevos fármacos es considerar clínicamente insignificante la EP, por ejemplo la aparición de nuevas lesiones pequeñas, en presencia de respuesta en la lesión inicial.

El aparente incremento en el tamaño del tumor, que en ocasiones precede a la respuesta en los pacientes con terapia inmune podría ser el reflejo de un crecimiento continuo del tumor hasta desarrollar una respuesta inmune suficiente o una infiltración transitoria de células inmunes, con o sin edema, que se manifiesta con un aumento de tamaño del tumor.

Todos estos antecedentes evidencian la necesidad de nuevos criterios en la evaluación de la respuesta para agentes inmunoterapéuticos, considerando la

mejoría potencial a largo plazo y la respuesta después de la EP. Al valorar la discontinuación del tratamiento es importante considerar el riesgo–beneficio para el paciente. Se propone entonces, que en la evaluación se confirme primero la enfermedad en progresión y luego si es significativa clínicamente, tomando en cuenta si la duración de la EE representa beneficio para el paciente.

En EC con terapias biológicas se han observado patrones de respuesta diferentes a los descritos con la terapia convencional asociados a mayor supervivencia del paciente. Tal es el caso de la reducción de las lesiones iniciales sin aparición de nuevas, la permanencia del paciente en enfermedad estable duradera (a veces seguida de lento decrecimiento en las medidas del tumor), la respuesta observada después de un incremento en la medida total del tumor, así como la respuesta de la lesión diana en presencia de nuevas pequeñas lesiones.

Discusión

Tras más de 40 años de investigaciones y descubrimientos de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades antineoplásicas, con los éxitos de la QT combinada, parecía que todos los tipos de cáncer podían ser tratados, si tan sólo se lograba administrar la combinación adecuada de fármacos, en las dosis correctas y en apropiados intervalos de tiempo. Sin embargo, la principal desventaja de la quimioterapia citotóxica, estaba dada por la elevada toxicidad asociada al tratamiento, además de que no en todos los casos se alcanzaba a largo plazo el efecto deseado en la supervivencia de los pacientes.

A pesar de los avances logrados para su tratamiento, en la actualidad el cáncer permanece entre las principales causas de enfermedad y muerte a nivel mundial,

dado el fallo de la QT convencional citotóxica, principalmente en los pacientes con cáncer después que desarrollan metástasis.

La introducción de la terapia dirigida, ha permitido adentrarnos en la señalización que regula la actividad celular. Muchos de estos sistemas de señalización se encuentran alterados en las células cancerígenas. Entre este grupo de nuevos fármacos surgen las pequeñas moléculas, como son los inhibidores de la tirosina quinasa, imatinib (Gleevec), con el cual se ha alcanzado hasta un 90 % de respuesta completa en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y la inmunoterapia, donde sobresalen los anticuerpos monoclonales como el Rituximab, un antiCD20 usado en el tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin, cuya adición al esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) mostró ventajas significativas sobre el tratamiento convencional (CHOP-R) ¹³.

Con la introducción de estas alternativas de tratamiento surgieron nuevas interrogantes en relación con la estrategia de tratamiento y los métodos de evaluación usados hasta el momento para la terapia tradicional con las drogas citotóxicas. Las variables que durante muchos años constituyeron el mejor estándar en la evaluación de las drogas citotóxicas, sobre la base de la reducción de la masa tumoral, no mantienen igual relevancia en la era de la terapia dirigida. En la evaluación de estos nuevos medicamentos resultan de mayor relevancia variables como la supervivencia global y la calidad de vida, principalmente dado que con los esquemas de tratamientos basados en la quimioterapia citotóxica el beneficio en la reducción del tumor no se traduce directamente en un beneficio en la supervivencia y la calidad de vida del paciente oncológico.^{14, 15}

Es importante destacar que en la selección de la variable principal que permita la evaluación de un nuevo producto en investigación se debe partir de la información del producto, basada en la novedad del mismo y en la información previa disponible, ya sea de los estudios preclínicos o de medicamentos similares en fase de investigación o comercialización. Debemos enfocarnos en primer lugar, en la información sobre los datos de seguridad, posible efecto o eficacia del nuevo medicamento, del conocimiento de su posible mecanismo de acción, si se trata de un nuevo producto, un biosimilar o genérico y, especial interés debe prestarse al ámbito regulador en el cual se evalúa el medicamento, si es con el objetivo de evaluar la seguridad, obtener evidencias del efecto o consolidar los datos disponibles de eficacia de forma tal que se pueda obtener el registro definitivo o al menos condicionado del uso del medicamento en la indicación estudiada.¹⁶

Otros aspectos no menos importantes al definir las variables principales son la patología o situación clínica en estudio, la disponibilidad de alternativas de tratamiento para la indicación, la etapa o estadio de la enfermedad en que se pretende intervenir (pacientes de nuevo diagnóstico; estadios avanzados de la enfermedad o recurrencia de la enfermedad) o en pacientes pediátricos.¹⁷

En la actualidad el enfoque del tratamiento al paciente oncológico sigue el tránsito de la investigación clínica dirigida a un nuevo medicamento a la investigación clínica dirigida a la enfermedad, partiendo de la base de un medicamento el cual identificamos que es capaz de actuar sobre un blanco terapéutico, en una determinada enfermedad, en aras de lograr la especificidad del tratamiento, en la búsqueda de esquemas de tratamiento dirigidos al paciente y no a una enfermedad oncológica.^{18, 19}

Referencias bibliográficas

1. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A and McLennan MT. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. J Am Med Assoc 1946; 105: 475-476. Reprinted in JAMA 1984; 251: 2255-61.
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 1948; 238:787–793.
3. Li MC, Hertz R, Bergenstal DM. Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. N Engl J Med 1958; 259:66–74.
4. Wikipedia [Internet]. Fundación Wikimedia, Inc. [actualizado 2012; citado 25 de Marzo 2012]. Historia de la quimioterapia [aprox 4 pantallas]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Historia_de_la_quimioterapia.
5. McCain JA. The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology. Supplement Manager Care, May 2010; 19 (5), Supplement 1.
6. Miller AB. Breast Cancer. Cancer 1981; 47(5):1109-13.
7. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2007. Clinical/Medical. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

8. Cheson B., Horning S., Coiffier B., Shipp MA., Fisher RL, Connors JM et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17:1244-1253.
9. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3461-7.
10. Therasse P et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
11. Eisenhauer E., Therasseb P., Bogaertsc J., Schwartzd L.H., Sargente D., Fordf R. et al. New response evaluation criteria in Solid Tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-247.
12. Ribas A, Chmielowski B and Glaspy JA. Do We Need a Different Set of Response Assessment Criteria for Tumor Immunotherapy? *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7116-8.
13. Cheson BD. What is new in lymphoma? *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 260-72.
14. Hoering A, Crowley J. Clinical trial designs for multiple myeloma. *Clin Adv Hematol* 2007; 5:309-16.
15. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 9: 2020-7.
16. Jiang W, Freidlin B, Simon R. Biomarker-adaptive threshold design: a procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1036-43.

17. K Pritchard-Jones, G Lewison, S Camporesi, G Vassal, R Ladenstein, et, al. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. *Ecancermedicalscience* 2011; 5: 210. Published online 2011 February 9. doi: 10.3332/ecancer.2011.210.
18. Shein-Chung Chow, Mark Chang, Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 11. Published online 2008 May 2. doi: 10.1186/1750-1172-3-11.
19. Lesley Seymour, S. Percy Ivy, Daniel Sargent, David Spriggs, Laurence Baker, et, al. The Design of Phase II Clinical Trials Testing Cancer Therapeutics: Consensus Recommendations from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res* 2010 March 15; 16(6): 1764-1769. Published online 2010 March 9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3287.