

# Talidomida en cáncer avanzado.

## Estudio fase I

Acad. Dra. Raquel Gerson-Cwilich,\* Dr. Alberto Serrano-Olvera,\*\* Dr. Alberto Villalobos-Prieto\*\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** en 1997, en México se registraron más de 87 mil casos nuevos de cáncer. Las neoplasias más frecuentes fueron: cuello uterino, mama, próstata, ganglios linfáticos y estómago. La angiogénesis es un factor determinante en el crecimiento y proliferación neoplásica, así como para conferir la capacidad metastásica tumoral. La talidomida, que fue vinculada con teratogénesis en los años 50, tiene capacidad de inhibir la angiogénesis, inducir la apoptosis y tiene efectos inmunomoduladores.

**Objetivo:** evaluar la tolerancia y seguridad de la talidomida como agente antiangiogénico, en pacientes con neoplasia avanzada.

**Pacientes y método:** mayores de 18 años, de uno y otro sexo, con neoplasia metastásica multitratada, con resistencia o progresión a terapia convencional, que recibieron talidomida como monoterapia al menos durante un mes. Este fármaco fue administrado a dosis de 100 mg/día, vía oral con ascenso a 200 mg la primera semana y luego cada 15 días hasta 800 mg. Se evaluaron edad, sexo, neoplasia y estirpe histológica, etapa clínica, dosis utilizada, tiempo de uso, efectos secundarios y tiempo de seguimiento.

**Resultados:** 13 pacientes, 3 mujeres y 10 hombres, edad promedio  $57.8 \pm 14.6$  años margen de 31 a 76. Correspondían a: 10 tumores sólidos y 3 hematológicos. Se incluyeron 3 hepatocarcinoma, 2 mieloma múltiple, 2 melanoma, 2 pulmón y uno de mama, colon, recto y linfoma no Hodgkin. De las 10 sólidas, 7 en EC IV (70%) y 3 EC III (30%); en las hematológicas, 2 etapa II de Durie-Salmon y el linfoma en etapa IV. Ocho pacientes tenían evidencia de actividad metastásica, 61.5%. Cinco pacientes habían recibido 1 línea de quimioterapia, otros 6 pacientes 2 y 3 más de 3 esquemas. Dosis de talidomida: 4 pacientes emplearon 100 mg/día; 7, 200 mg; 1, 300 mg y 1, 400 mg/día, sólo en 2 pacientes se intentó escalar la dosis. El tiempo promedio de uso  $3.15 \pm 3.8$  meses, margen de 1 a 12, mediana 1. Diez pacientes tuvieron efectos secundarios, 76.9%; somnolencia, 8, 61.5%; 6 neuropatía periférica sensitiva, 46.1%,

### Summary

**Background:** In Mexico during 1997, more than 87,000 new cancer patients were registered. The most frequent tumours were cervix, breast, prostate, lymph nodes, and stomach. Angiogenesis is an important factor for tumour growth and proliferation as well as for conferring metastatic potential. Thalidomide was vinculated with teratogenesis in the 1950s; it is capable to inhibit angiogenesis, induce apoptosis, and has inmunomodulatory effects.

**Objective:** To evaluate the tolerability and safety of thalidomide as an antiangiogenic agent in patients with advanced tumours.

**Patients and methods:** Patients of age 18 years of both genders, with metastatic cancer heavily pre-treated, refractory, or with progression to conventional therapy. Patients received thalidomide as monotherapy, for at least 1 month. Thalidomide at the starting dose of 100 mg/day p.o. in an escalation fashion of 200 mg the first week and then every 15 days up to 800 mg. We registered age, gender, type of neoplasm, histology, clinical stage, thalidomide doses, length of therapy, side effects and follow-up time.

**Results:** Thirteen patients, three females, 10 males, mean age  $57.8 \pm 14.6$  years, range 31 to 76 years. Tumours included: in 10 solid neoplasms and three hematologic in that were three hepatocarcinoma, two multiple myeloma, two malignant melanoma, two lung, and breast, colon, rectum and non-Hodgkin lymphoma, one case each. Of 10 solid neoplasms, there were, seven in EC IV (70%) and three EC III (30%); of the hematologic neoplasms, two were Durie-Salomon II, and lymphoma in stage IV. Eight patients had metastatic activity, 61.5%. Five patients had received one chemotherapy scheme previously, six, two schemes, and two patients, three schemes. Thalidomide doses: four patients received 100 mg/day, seven, 200 mg; one, 300 mg, and one, 400 mg/day; only in two patients did we attempt to escalate doses. Mean time use of thalidomide  $3.15 \pm 3.78$  months, range one to 12. Ten patients had side effects, 76.9%; sleepiness, eight patients, 61.5%; six, peripheral sensorial neuropathy, 46.1% and one

\* Jefe de la Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México.

\*\* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

\*\*\* Departamento de Hematología, Hospital ABC.

### Solicitud de sobretiros:

Acad. Dra. Raquel Gerson C.Dr. Balmis 148, Colonia Doctores,  
México D.F. C.P. 06606. fax: (5) 761-5353.

Recibido para publicación: 14-12-00.

Aceptado para publicación: 26-03-01.

1 erupción cutánea, 7.7%. Se observaron casos con estabilidad de la enfermedad durante al menos dos meses y ocho casos con progresión. La talidomida fue adecuadamente tolerada a la dosis de 100 a 200 mg/día, su uso se asocia con somnolencia y neuropatía periférica sensitiva de bajo grado, los efectos secundarios se incrementan al elevar la dosis. Se requiere de más estudios para evaluar su efecto antitumoral, dosis óptima y su asociación con quimioterapia o agentes inmunomoduladores.

**Palabras clave:** angiogénesis, antiangiogénesis, talidomida, cáncer.

rash, 7.7%. Four cases of stable disease and eight with progression were observed.

**Conclusions:** Thalidomide was adequately tolerated at doses of 100 to 200 mg/day; it is associated with sleepiness and weakness of low grade, and side effects increased when the dose was escalated. Further studies should be designed to evaluate antitumour effect, proper dosage and association with chemotherapy, biologic, or immunomodulatory agents.

**Key words:** Angiogenesis, Antiangiogenesis therapy, Thalidomide, Cancer.

## Introducción

A pesar de las múltiples acciones implementadas y de los conocimientos, cada vez más profundos acerca del cáncer, esta enfermedad continúa cobrando numerosas vidas cada año. En México, durante 1997 fueron registradas 51,254 muertes de las cuales 11.6% se atribuyeron a neoplasias, ubicándose el cáncer en el segundo lugar entre las causas de mortalidad. También en 1997, se registraron 87,547 casos nuevos de neoplasias malignas; las más frecuentemente observadas fueron del cuello uterino, 22.9%; mama, 10.3%; próstata, 6%; ganglios linfáticos, 4.7% y estómago, 4.2%<sup>(1)</sup>.

Ante este comportamiento han surgido numerosas investigaciones sobre el tratamiento del cáncer, permitiendo mejorar las expectativas en algunos grupos de edad, sobre todo en la pediátrica. También, se han logrado avances sobre el comportamiento biológico de la célula neoplásica, la expansión en el conocimiento de los factores pronóstico y el descubrimiento de nuevas y atractivas áreas para el desarrollo de blancos terapéuticos.

Entre los hallazgos significativos se encuentra la neofормación vascular, angiogénesis, considerada como un factor determinante para el crecimiento y proliferación neoplásica, así como para conferir la capacidad metastásica tumoral<sup>(2-6)</sup>. Desde 1971, Folkman reportó que las neoplasias no son capaces de alcanzar tamaños mayores a 2 o 3 mm sin la formación de nuevos vasos sanguíneos<sup>(7)</sup>. A partir de este hallazgo se considera que existen 2 fases en el crecimiento tumoral: una prevascular, donde las neoplasias son pequeñas con escasa capacidad invasiva y otra vascular, donde con la participación de la angiogénesis se adquiere un acelerado crecimiento y aumentada capacidad metastásica<sup>(2-6)</sup>.

Se ha documentado que esta actividad angiogénica puede ser inducida directamente por diversas substancias secretadas por los tumores, o bien, por el huésped como mecanismo antineoplásico<sup>(3,6,8,9)</sup>. Hasta el momento, el significado clínico que reviste la angiogénesis ha sido estudiado en diver-

sas neoplasias, entre ellas de mama, pulmón, melanoma, gliomas, hepatoma, cérvix; donde se ha reportado la existencia de una estrecha relación entre la actividad angiogénica y el pronóstico de los pacientes<sup>(2,5,6,10,11)</sup>.

En la actualidad se buscan agentes terapéuticos que logren bloquear esta actividad angiogénica en las neoplasias malignas. Entre ellos se ha encontrado la talidomida, alfa-N-phthalimidoglutarimide, fármaco inicialmente desarrollado en 1950 como hipnótico-sedante y proyectado para el tratamiento de la emesis del embarazo. Los efectos secundarios de este medicamento incluyen neuritis periférica, con uso prolongado; somnolencia, náusea, resequedad de mucosas y piel, constipación, urticaria, cefalea, irregularidades en el ciclo menstrual, hipotiroidismo y edema de las extremidades inferiores. A pesar que la talidomida fue bien tolerada, sin toxicidades graves aparentes ni propiedades adictivas, se le vinculó, con la presencia de teratogénesis en 10,000 bebés, por lo que en 1960 se eliminó del mercado<sup>(12)</sup>.

Los mecanismos inductores de malformaciones relacionados con este fármaco no fueron claramente establecidos; sin embargo, ahora se sabe que están relacionados con el efecto antiangiogénico del medicamento<sup>(13)</sup>. Se ha reportado que la talidomida puede alterar la expresión de moléculas de adhesión celular, suprimir la producción del factor de necrosis tumoral alfa, aumentar la producción de interleucina 10, estimular a las células T citotóxicas y puede inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de los fibroblastos, de crecimiento endotelial vascular, así como de inducir apoptosis<sup>(14)</sup>.

A pesar de los efectos secundarios asociados al medicamento, se llevaron a cabo estudios en base a otras propiedades del fármaco y en 1994 la Food and Drug Administration (FIDA) de los Estados Unidos de Norteamérica aprobó su uso para el eritema nodoso leproso. Así mismo, tiene actividad en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo, eritema cutáneo, úlceras aftosas recurrentes en pacientes con SIDA y en enfermedad de injerto contra huésped posttrasplante<sup>(12)</sup>.

Aun cuando el mecanismo exacto de esta actividad inmunomoduladora no está claro, puede ser secundario a la inhibición de la proliferación de los linfocitos o a la modulación de receptores de integrina en los leucocitos humanos<sup>(14)</sup>. Basado en la actividad antiangiogénica de éste fármaco, su disponibilidad en un compuesto oral bien tolerado, los métodos seguros y efectivos de control natal y la aparente importancia de la angiogénesis en el crecimiento y metástasis de los tumores malignos, se desarrollaron los estudios clínicos para evaluar la efectividad terapéutica del fármaco sobre entidades donde la angiogénesis se involucra. La actividad antitumoral de la talidomida, mediada por sus efectos antiangiogénicos, se ha evaluado en neoplasias de esófago, gliomas y mieloma múltiple, donde se han obtenido algunos resultados alentadores<sup>(14-23)</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la tolerancia de la talidomida cuando se usa como terapia antiangiogénica en pacientes con neoplasias avanzadas, previamente tratados y refractarios a la terapia convencional.

## Pacientes y método

En estudio clínico, no comparativo, transversal, de mayo de 1999 a junio del 2000 se estudiaron pacientes mayores de 18 años, de uno y otro sexos, escala funcional de Karnofsky mayor a 60, con expectativa de vida superior a 3 meses, diagnóstico confirmado de neoplasia metastásica, sólida o hematológica que previamente habían sido tratados con métodos y esquemas citotóxicos convencionales, terapia hormonal o biológica y que mostraron resistencia o progresión de la enfermedad. Se excluyeron los pacientes que tenían más del doble del valor normal sérico de transaminasas, bilirrubinas y creatinina; cuenta leucocitaria inferior a 2,500 células/mm<sup>3</sup>, granulocitos < 1000/mm<sup>3</sup>, plaquetaria < 75,000 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8 gr/dL. También se excluyeron quienes tomaron irregularmente la talidomida o la recibieron con terapia oncológica simultánea y aquéllos que no tuvieron seguimiento completo.

Los pacientes se trataron con talidomida como monoterapia. La talidomida se administró como tabletas de 100 mg cada una. La ingesta de este medicamento se realizó diariamente a las 22:00 horas del día al menos por un mes. En casos con adecuada tolerancia a la terapia se realizaron ascensos escalados de dosis, a 200 mg la primera semana y después 100 mg cada 15 días hasta alcanzar dosis máxima de 800 mg por día. A los pacientes se les solicitó que iniciaran la toma de laxantes junto con la talidomida y que suspendieran cualquier sedante o hipnótico que estuvieran tomando. Se administró la terapia con el medicamento hasta que se evidenció progresión de la enfermedad o gran toxicidad.

Se determinó la gravedad de los efectos tóxicos del medicamento de acuerdo con los criterios de la Organización

Mundial de la Salud<sup>(24)</sup>. Cuando se observó toxicidades grado I ó II, se permitió continuar con la terapia, ante efectos grado III se difirió la administración y se reinició con 50% de la dosis original, mientras que con grado IV el paciente se excluyó del estudio.

En los pacientes se observaron la toxicidad a través de historia clínica y examen físico cada dos semanas durante los dos primeros meses y después cada mes. En cada caso se registraron edad, sexo, neoplasia y estirpe histológica, etapa clínica, terapia previa y actual usada, dosis de talidomida, tiempo de uso, efectos secundarios reportados, y tiempo de seguimiento hasta el posible fallecimiento. El análisis utilizó los métodos de la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

## Resultados

Fueron tratados 25 pacientes; 12 de ellos fueron excluidos del estudio, 10 de ellos porque la terapia fue administrada simultáneamente con quimioterapia; uno por no contar con datos completos de la ingesta de la talidomida y uno por haberla ingerido por menos de 30 días.

Se consideraron evaluables 13 pacientes, 3 mujeres y 10 hombres, con edad promedio  $57.8 \pm 14.6$  años, margen de 31 a 76. Las características de las neoplasias se muestran en el cuadro I, donde se observa el predominio de aquellas de origen sólido, 10 (76.9%) sobre las hematológicas, 3 (23.1%). Se registraron tres casos de hepatocarcinoma, 23.1%; 2 mieloma múltiple, 15.4%; 2 melanoma maligno, 15.4%; 2 pulmón, 15.4% y uno de colon, recto, mama y linfoma no Hodgkin. De las 10 neoplasias sólidas siete se consideran etapa clínica IV (70%) y 3 etapa III (30%); mientras que en las de origen hematológico, los casos de mieloma múltiple fueron considerados etapa II de Durie-Salomon y el caso de linfoma en etapa IV.

Ocho pacientes mostraron evidencia de actividad metastásica, 61.5%; 6 en hígado, 46.1%; 6 en encéfalo, 46.1%; 4 en hueso, 30.8%, 2 en pulmón, 15.4% y uno en ganglios no regionales, 7.7%. El promedio de sitios de metástasis por paciente fue  $2.4 \pm 1.2$  por paciente, margen de 1 a 4. Habían sido tratados con quimioterapia 12 pacientes 92.3%, ocho radioterapia, 61.5%, uno terapia biológica con interferón, 7.7% y uno más cirugía. De los que fueron tratados con agentes citotóxicos cuatro recibieron un esquema de tratamiento, 30.7%; seis recibieron 2 esquemas, 46.1% y dos recibieron 3 o más líneas de tratamiento, 15.4%.

Respecto a la dosis de talidomida, 4 pacientes no lograron progresar la dosis de 100 mg de talidomida, 30.8%; 7 alcanzaron los 200 mg/día, 53.8%; uno llegó a 300 mg, 7.7% y otro más a 400 mg/día; en dos pacientes se intentó ascender a 600 mg pero por incremento de los efectos secundarios la dosis descendió a niveles inferiores; ningún paciente logró ascender

**Cuadro I.** Características de la población

Variable	n = pacientes	%
Pacientes	13	100
Origen de la neoplasia sólida hematológica	10 3	70 30
Tipo de neoplasia		
hepatocarcinoma	3	23.1
mieloma múltiple	2	15.4
melanoma maligno	2	15.4
cél. pequeñas de pulmón	2	15.4
adenocarcinoma de colon	1	7.7
adenocarcinoma de recto	1	7.7
carcinoma mamario	1	7.7
linfoma no Hodgkin	1	7.7
Etapa clínica		
II	2	15.4
III	3	23.1
IV	8	61.5
Terapia previa		
Quimioterapia	12	92.3
una línea	4	30.7
2 líneas	2	46.1
3 o más líneas	1	15.5
Radioterapia	8	61.5
Inmunoterapia	1	7.7

la dosis a 800 mg. El tiempo promedio de uso del fármaco fue de  $3.15 \pm 3.78$  meses, mediana uno y mayor 1 a 12. Cursaron con efectos secundarios de la talidomida 10 pacientes (76.9%). En el cuadro II se muestran los efectos secundarios, donde se aprecia el predominio de somnolencia, ocho casos, 61.5%; seis neuropatía sensitiva, 46.1% y 1 erupción cutánea, 7.7%. Se observó que la somnolencia fue grado I en 3 pacientes, 37.5% y grado II en cinco 62.5%, dos de estos pacientes cur-

**Cuadro II.** Efectos secundarios asociados a talidomida

	Somnolencia n = pts	%	Neuropatía n = pts	%	Erupción n = pts	%
Grado I	3	37.5	5	83.3	1	100
Grado II	5	62.5	1	16.7	-	-
Grados III*	2	25				
Total	8	100	6	100	1	100

\* Dos de los ocho pacientes que cursaron con somnolencia, incrementaron su grado cuando se intentó escalar la dosis de talidomida a 600 mg/día.

saron con somnolencia grado III cuando se intentó ascender la dosis a 600 mg; la neuropatía sensorial periférica se clasificó con grado I en 5 casos, 83.3% y grado II en uno, 16.6%; mientras que el eritema cutáneo fue considerado con grado II. La somnolencia fue relacionada con dosis de 100 a 400 mg/día y aumentaba al incrementar la dosis; mientras que la neuropatía sensorial se asoció con dosis mayores a 200 mg en cinco pacientes; la erupción cutánea se vinculó a dosis de 300 mg/día.

Aun cuando se trata de un estudio clínico fase I para evaluar tolerancia se anotó que en cuatro pacientes (30.1%), se observó estabilización de la enfermedad por al menos 2 meses, margen 2 a 12 meses; los casos con este comportamiento fueron 2 mieloma, 1 colon y 1 hepatocarcinoma, estos hallazgos se muestran el cuadro III. Se notó progresión de la enfermedad en 8 pacientes, el tiempo promedio de la progresión fue un mes. Al momento del cierre del estudio 11 pacientes han fallecido 84.6% a causa de los efectos de la progresión de la neoplasia y dos más continúan en la terapia.

## Discusión

En este reporte la talidomida se usó ante seis neoplasias en 13 pacientes con dosis que variaron de 160 a 400 mg/día alcanzando cierta mejoría subjetiva, en pacientes con mieloma múltiple, cáncer de colon y hepatocarcinoma. Se reporta desde un estudio de 1965 en el que el fármaco administrado

**Cuadro III.** Pacientes con estabilización de la enfermedad

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Etapa	Terapia previa	Dosis de talidomida (mg)
JB	61	F	Mieloma M	II	CVAD	300
EG	76	M	Adenocarcinoma Colon	IV	5FU+LV	300
JS	60	M	Mieloma M	II	CVAD	200
JC	31	M	Hepatocarcinoma	III	5FU+IFN	200

CVAD: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona. 5FU+IFN: 5Fluorouracilo + Interferón. LV: ácido folínico

en 14 neoplasias a dosis de 600 a 1400 mg/día, no causó regresión tumoral, pero se describió paliación subjetiva en siete pacientes, dos con mieloma múltiple y uno con fibrosarcoma, la rápida progresión de la enfermedad pareció verse disminuida<sup>(15)</sup>. En un estudio de 71 pacientes, realizado en los Estados Unidos de Norteamérica, con amplio espectro de tumores, tratados con dosis de 300 a 2000 mg/día se evidenció una respuesta objetiva en un paciente con cáncer renal en el que las metástasis pulmonares desaparecieron después del tratamiento<sup>(15)</sup>. En estudios más recientes; sin embargo, respuestas a la talidomida en pacientes con tumores cerebrales han sido reportadas<sup>(16)</sup>. En la literatura existen descripciones del uso de este fármaco en mieloma múltiple<sup>(14,17-23)</sup>, leucemias<sup>(25)</sup>, síndromes mielodisplásicos<sup>(26,27)</sup>, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, ovario, riñón, colon, mama y melanoma maligno<sup>(12,28)</sup>. En este trabajo se observó que las dosis de 100 a 400 mg/día son, generalmente bien toleradas y se asocian con efectos secundarios de grado bajo; la somnolencia y la neuropatía sensorial periférica son los efectos más frecuentes, 61.5 y 46.1%, respectivamente. En otros reportes, también se ha utilizado la dosis de 100 mg/día con escalamientos semanales o quincenales llegando a alcanzar dosis de hasta 800 mg/día<sup>(14,17-23,25-27)</sup>. Singhal et al.<sup>(14)</sup> en la Universidad de Carolina del Sur, entre 84 pacientes con mieloma múltiple notó somnolencia en 34% a dosis de 200 mg/día y 43% con 800 mg/día; debilidad o fatiga en 29 y 48%; otro efecto observado en nuestro trabajo fue la presencia de eritema cutáneo, 7.7%; en otros reportes se describen cifras similares. Fine et al.<sup>(16)</sup>, en el 2000, en el Dana-Farber Cancer Institute y en colaboración con la Universidad de Harvard, entre 39 pacientes con gliomas que progresaron a pesar de radio y/o quimioterapia usó talidomida a dosis inicial de 800 mg/día y ascensos de 200 mg cada dos semanas; en este estudio predominó la constipación y la somnolencia como efectos más frecuentes.

La talidomida se ha relacionado con múltiples efectos secundarios, entre ellos: neuropatía periférica, secundaria a daño axonal sin desmielinización; neutropenia, uñas brillantes, disminución de la libido, edema de cara y extremidades, hiporexia, alteraciones menstruales, cambios emotivos, náusea, prurito, xerostomía y eritema en las palmas<sup>(12)</sup>; ninguno de estos efectos adversos se evidenció en nuestro estudio. Munshi et al<sup>(17)</sup> describió la presencia de trombosis venosa profunda en un paciente con mieloma múltiple tratado con talidomida, 20%.

La actividad angiogénica depende de la estimulación o inhibición de diversas sustancias sobre el endotelio vascular. Se ha documentado que puede ser inducida directamente por diversas sustancias secretadas por los tumores, o bien por el huésped como mecanismo antineoplásico<sup>(3,6,8,9)</sup>.

Dichas sustancias son estimuladoras o inhibidoras de la neoformación vascular. Entre las estimuladoras, se encuen-

tran los factores de crecimiento fibroblástico, vascular endotelial, el factor endotelial derivado de las plaquetas, epidémico, transformante beta y alfa, estimulante de colonias, así como la angiogenina y angiotropina; se considera que estos factores son capaces de alterar la migración y proliferación celular endotelial o bien inducir la producción de metaloproteínas, que rompen la membrana basal lo que puede conferir la capacidad metastásica. Entre las inhibidoras se ubica la trombospondina, factor IV plaquetario, transformante del crecimiento beta, interferones, factor de necrosis tumoral alfa, que también modulan la formación de proteasas, migración y proliferación<sup>(3,4,8)</sup>. Se ha documentado que la actividad teratogénica de la talidomida está en relación a sus propiedades antiangiogénicas, como lo evidenció D'Amato et al<sup>(13)</sup> en la Universidad de Harvard 1994, al administrar talidomida en animales de laboratorio.

Se ha informado que la talidomida es capaz de alterar la expresión de moléculas de adhesión celular, suprimir la producción del factor de necrosis tumoral alfa, aumentar la producción de interleucina 10, estimular a las células T citotóxicas y, también, puede inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento endotelial vascular así como de inducir apoptosis<sup>(14)</sup>. Por estos efectos, dicho fármaco ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas, FDA de los Estados Unidos de Norteamérica, para el tratamiento del eritema nodoso leproso<sup>(28)</sup>. También, se ha utilizado en la terapia de la enfermedad de injerto contra huésped, caquexia y estomatitis inducida por radio y/o quimioterapia, así como las, úlceras aftosas relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>(12)</sup>.

Aun cuando el objetivo de este estudio fase I no fue realizar la evaluación de la efectividad terapéutica del medicamento se observaron 5 casos con estabilidad de la neoplasia. En diversos estudios llevados a cabo en mieloma múltiple<sup>(14,17-23)</sup> han descrito respuestas completas hasta de 20% y parciales de 20 a 70%, de acuerdo con la reducción en los niveles séricos o urinarios de paraproteínas. Con neoplasias sólidas la evaluación del beneficio terapéutico resulta más difícil porque se informan índices de respuesta bajos (6-10%), con predominio de los efectos parciales, pero dichos hallazgos han sido evidenciados en estudios con pequeñas poblaciones y con gran heterogeneidad de las neoplasias incluidas<sup>(12,15,16)</sup>, circunstancias que son similares a este estudio. Estas diferencias, acerca del beneficio terapéutico en pacientes con mieloma múltiple, también podrían estar en relación con la vascularidad tumoral, porque se ha informado que el mieloma múltiple es una neoplasia que muestra gran actividad angiogénica documentada por la presencia de altos niveles plasmáticos de factor de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento vascular endotelial<sup>(14)</sup>. En nuestro estudio la evidencia de beneficio también se observó, princi-

palmente, en pacientes con mieloma múltiple, no dependiente de dosis, grado de avance de la enfermedad ni del estado funcional del paciente.

La talidomida fue bien tolerada a la dosis de 100 a 200 mg/día y predominantemente se asoció con somnolencia y debilidad muscular de bajo grado que aumentan al incrementar la dosis. Se deberán diseñar estudios para evaluar la efectividad antitumoral y la dosis adecuada del fármaco, así como su asociación con terapia citotóxica o inmunomoduladora.

## Referencias

1. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. 1997; 9-13.
2. Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
3. Weidner L. The relationship of tumour angiogenesis and metastasis with emphasis on invasive breast carcinoma. *Adv Pathol Lab Med*. 1992; 5: 101-21.
4. Weidner N. Tumour angiogenesis: review of current applications in tumour prognostication. *Sem Diag Pathol* 1993; 10: 302-13.
5. Folkman J. Angiogenesis and breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 441-43.
6. Pudla JM. Tumour associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and the therapeutic strategies. *Semin Oncol* 1997; 24(2): 203-18.
7. Folkman J, Watson K, Ingber D, et al. Induction of angiogenesis during the transition from hiperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
8. Klagsbrun M, Amore PA. Regulators of angiogenesis. *Ann Rev Physiol* 1991; 53: 217-39.
9. Watson JC, Redmann JG, Meyers MO, et al. Breast cancer increases initiation of angiogenesis without accelerating neovessels growth rate. *Surgery* 1997; 122: 508-13.
10. Horak E, Leek R, Klenk N, et al. Angiogenesis assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-24.
11. Heimann R, Ferguson D, Powers C, et al. Angiogenesis as a predictor of long-term survival for patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1764-9.
12. Quilitz R. Thalidomide in oncology; the peril and the promise. *JMCC* 1999; 6: 483-95.
13. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5.
14. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumour activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl Med* 1999; 341: 1565-71.
15. Kotoh T, Dhar DK, Masunaga R et al. Antiangiogenic therapy of human oesophageal cancers with thalidomide in nude mice. *Surgery* 1999; 125: 536-44.
16. 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.
17. Munshi N, Desikan R, Zangari M et al. Chemoangiotherapy with DT-Pace for previously treated multiple myeloma (MM). *Am Soc Hematol* 1999; Abst 540.
18. Moehler TM, Nabern K, Egerer G, et al. Thalidomide plus CED-chemotherapy in patients with poor prognosis multiple myeloma. *Am Soc Hematol*, 1999; Abst 547.
19. Sabir T, Raza S, Anderson L et al. Thalidomide is effective in the treatment of recurrent refractory multiple myeloma (MM). *Am Soc Hematol* 1999; Abst 548.
20. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A et al. Thalidomide in the treatment of relapsed and refractory myeloma. *Am Soc Hematol* 1999; Abst 1414.
21. Schiller G, Vescio R, Berenson J. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma relapsing after autologous peripheral blood progenitor cell transplant. *Am Soc Hematol* 1999; Abst 1417.
22. Weber DM, Gavino M, Delasalle K et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Am Soc Hematol* 1999; Abst 2686.
23. Chen CI, Adesanya A, Sutton DM et al. Low-dose thalidomide in patients with advanced refractory multiple myeloma. *Am Soc Hematol* 1999; Abst 4603.
24. Perry MC. World Health Organization toxicity guidelines. In: Perry MC. The chemotherapy source book. Baltimore, MD, USA: Williams and Wilkins editors. 1992: 1132-1144.
25. Thomas DA, Aguayo A, Estey E et al. Thalidomide as anti-angiogenesis therapy (Rx) in refractory or relapsed leukaemia. *Am Soc Hematol* 1999; Abst 2269.
26. Raza S, Lisak L, Andrews C et al. Thalidomide produces transfusion independence in patients with long standing refractory anaemias and myelodysplastic syndromes (MDS). *Am Soc Hematol* 1999; Abst 2935.
27. Thomas DA, Aguayo A, Giles FJ et al. Thalidomide anti-angiogenesis therapy (RX) in Philadelphia (Ph) negative myeloproliferative disorders (MPD) and myelofibrosis (MF). *Am Soc Hematol* 1999; Abst 3102.
28. Raje N, Anderson K, Thalidomide-a revival story. *N Engl J Med* 1999; 341: 1606-8.