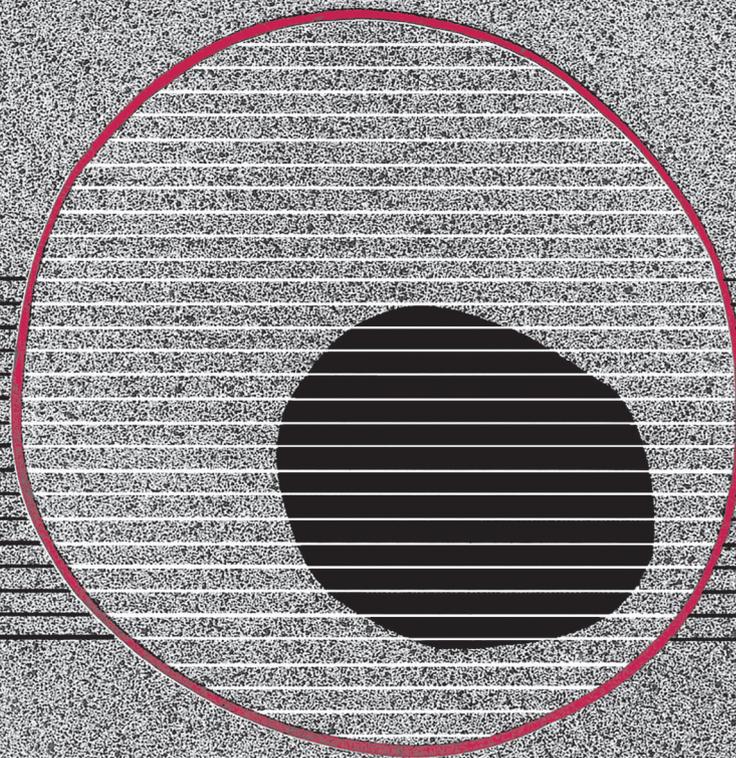


revisiones en

CANCER

XVI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CANCER

VOL. 28, SUPL. 1, 2014



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2014. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 28

SUPL. 1

Papel de la angiogénesis y otras rutas moleculares en cáncer renal E. Grande Pulido	1
Tratamiento integral del cáncer renal: situación actual y futuro J. Puente Vázquez	2
Largos respondedores: manejo óptimo para conseguir una mayor supervivencia L. A. León Mateos	7
Poblaciones especiales: evidencia disponible para el tratamiento de los pacientes N. Laínez Milagro	9
Trasladando la evidencia y experiencia al control integral del cáncer renal E. Esteban González	13
La raíz del problema: el receptor de andrógenos como “target” clave en el cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) J. A. Arranz Arija	17
Abordaje del cáncer de próstata resistente a castración (CPRC): racional del uso de enzalutamida A. González del Alba Baamonde	19

Enzalutamida, una nueva opción terapéutica en el carcinoma de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona P. Maroto Rey	21
Circuito y enfoque del paciente con metástasis y asintomático J. Puente Vázquez	23
Tratamiento del paciente prequimioterapia A. Font Pous	26
Reproducibilidad de los resultados con vinflunina en cáncer urotelial en varios países europeos I. Chirivella González	28
Papel de la quimioterapia tras la progresión a docetaxel en el paciente con cáncer de próstata metastásico J. Carles Galcerán	31
What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI? E. Calvo Aller, A. Ravaud, J. Bellmunt	33
Pazopanib, una opción para el tratamiento en primera línea del paciente con carcinoma de células renales metastásico A. Rodríguez Sánchez	34
Cetuximab: asentando la mejor supervivencia en cáncer de colon R. Vera García	37
Cetuximab: asentando la mejor supervivencia en cáncer de cabeza y cuello B. Castelo Fernández	39
Tratamiento actual del cáncer de mama metastásico: pacientes HER2+ y la utilidad de las antraciclinas en este subgrupo L. Calvo Martínez	42
Innovación en oncología: nanotecnología dirigida al tumor en cáncer de mama T. Díaz Redondo, F. J. García Verdejo, N. Luque Caro, P. Sánchez Rovira	45
Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: papel de la vía mTOR. Everolimus E. M. Ciruelos Gil	49
Mesilato de eribulina en cáncer de mama A. Urruticoechea Ribate	51
Plataformas genómicas en la decisión individual del cáncer de mama A. Barnadas i Molins	53
Individualizando la innovación en cáncer de mama HER2 positivo J. Albanell Mestres	55
Recomendaciones del manejo de la toxicidad hematológica en la práctica clínica J. Muñoz Langa	57
Denosumab: hacia un nuevo estándar en el tratamiento de la destrucción ósea inducida por el cáncer J. A. García Sáenz, C. Bueno Muiño	65

Personalizando el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: panitumumab, más allá del KRas F. Rivera Herrero, Y. Blanco Mesonero, C. López López	67
Largos supervivientes en cáncer de pulmón R. García Campelo, J. Mosquera Martínez, A. Molina Díaz	71
Beneficio del uso de fármacos desde la 1ª línea hasta la progresión R. Bernabé Caro	74
Nuevas moléculas frente a la proteína ALK: fase I LDK378. Oral selective ALK inhibitor C. Belda Iniesta	76
Nuevos fármacos en el tratamiento del NSCLC: afanitib y nintedanib M. Provencio Pulla, V. Calvo	77
Uso de los análogos de la eritropoyetina en oncología Y. Escobar Álvarez	80
Importancia del control de la emesis B. García Paredes	83
Anticuerpos monoclonales biosimilares: ¿qué es importante conocer? J. I. Chacón López-Muñiz	86
Tratamiento metronómico con quimioterapia oral en cáncer de mama y de pulmón J. M. Gil Gil	88
Criterios clínicos para la selección de pacientes con enfermedad agresiva en primera línea de cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 negativo A. Redondo Sánchez	91
El papel de la inducción en el mantenimiento de continuación en primera línea de CPNM J. de Castro Carpeño	93
Enfermedad residual en cáncer de ovario: las pacientes con mayor necesidad A. Santaballa Bertrán	95
Factores determinantes para definir la estrategia del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico C. Nadal Sanmartín	98
Vemurafenib: aumento de la supervivencia en pacientes con melanoma BRAF mutado J. L. Manzano Mozo, L. Layos Romero, C. Bugés Sánchez	100
Vismodegib en carcinoma basocelular avanzado: ante una nueva perspectiva L. de la Cruz Merino, J.J. Ríos Martín	105
Angiogénesis como diana antitumoral. ¿Hemos mejorado la acción anti-angiogénica? J. Albanell Mestres	108
Aflibercept. Supervivencia, respuesta y encaje clínico en el tratamiento del cáncer colorrectal P. García Alfonso	109
Integración de la innovación terapéutica para aumentar la supervivencia en el cáncer colorrectal metastásico B. Massutí Sureda, A. L. Yuste Izquierdo, J. Ponce Lorenzo	112

Del interferón a nuevas moléculas basadas en el PD-1 D. Rodríguez Abreu	115
Inmunoterapia en melanoma metastásico A. Arance Fernández	118
Abraxane, un fármaco eficaz y sostenible A. Berrocal Jaime	120
Los receptores de folatos como <i>target</i> : el concepto A. Poveda Velasco, I. Romero	122
Desarrollo de fármacos y marcadores del receptor de folatos J.M. del Campo Fornis	124
Nuevos avances en el tratamiento del cáncer medular de tiroides J. Capdevila Castellón	126
Fármacos de origen marino: nuevos hallazgos en el mecanismo de acción A. de Juan Ferré	129
Integrando raltitrexed en el tratamiento del CCRm J. Feliú Batlle, N. Rodríguez Salas, V. Martínez	131
Regorafenib: nueva alternativa terapéutica en cáncer colorrectal metastásico M. Valladares Ayerbes	135
Cáncer gástrico: el VEGFR2 como diana terapéutica J. Sastre Valera	139
Innovación en oncología: nanotecnología dirigida al tumor. Cáncer de páncreas. Nuevos paradigmas en el cáncer de páncreas C. Guillén Ponce	141
Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos-pancreáticos. Papel de la vía mTOR: everolimus. Bases biológicas O. Casanovas Casanovas	144
Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos-pancreáticos. Papel de la vía mTOR: everolimus. Énfasis en vía m-TOR: utilidad clínica A. Teulé Vega	146
Evidencia y experiencia de sunitinib trasladada al tratamiento de primera línea de tumores neuroendocrinos pancreáticos J. Capdevila Castellón	148
Avances en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) A. Casado Herráez, A. Manzano	150
Avances en el tratamiento de tumores neuroendocrinos: resultados del estudio CLARINET J. Sastre Valera	155

Papel de la angiogénesis y otras rutas moleculares en cáncer renal

E. GRANDE PULIDO

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Los tumores renales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por ser la mayoría resistentes a la quimioterapia y por presentar características histopatológicas y moleculares distintas entre ellos (1). El tipo más común de cáncer renal es el tumor de células claras que se asocia a la presencia en un elevado porcentaje de casos de mutaciones en el gen del *von Hippel-Lindau (VHL)* responsable a su vez de alteraciones en los factores inducibles por la hipoxia (*HIF-1 α* y *HIF-2 α*), implicados en la generación de vasos sanguíneos (2). Este ambiente proangiogénico constituye la razón principal del empleo de los inhibidores de la angiogénesis, bien en forma de inhibidores de tirosina kinasa o bien en forma de anticuerpos monoclonales o inhibidores de mTOR, en el manejo de los pacientes con cáncer renal de células claras (3,4). No obstante, aún nos queda mucho recorrido por delante en cuanto a conocimiento de las aberraciones moleculares implicadas en este tipo de tumores. De este modo, recientemente se ha comprobado que en el brazo corto del cromosoma 3 no solo se aloja la mutación en el gen *VHL*, sino que también sirve de asiento a mutaciones en los genes *PBRM1*, *BAP1* y *SETD2* que se encuentran implicados en procesos de regulación epigenética. Concretamente *PBRM1* juega un papel en el complejo de remodelación de la cromatina, la proteína derivada de *BAP1* es una histona deubiquitinasa y la de *SETD2* es una histona metiltransferasa. Se ha objetivado que hasta el 91 % de los pacientes con tumores renales de células claras tienen alguna alteración en el cromosoma 3p (5).

Por otro lado, también se ha observado la presencia de alteraciones moleculares mutuamente excluyentes hasta en el 28 % de los pacientes en la ruta del PI3K/AKT/mTOR, entre las que se incluyen la sobreexpresión

del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la delección o inactivación de *PTEN* o de la *TSC1/2*, las mutaciones de *PI3CA* (3 %), *AKT* (2 %), *RHEB* (1 %) o de *mTOR* (6 %), o bien la amplificación de los genes *GNB2L1* o *SQSTM1* (5).

El cada vez más profundo conocimiento de la biología molecular de estos tumores nos hace albergar razonables expectativas de un futuro marcado por la selección de biomarcadores moleculares objetivos de los pacientes de cáncer renal de células claras para tratamientos selectivos (6). La implantación de los programas de secuenciación masiva en la práctica habitual de nuestros hospitales debe ser un objetivo a plantear en un plazo moderado de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, et al. State of the science: An update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2012;10(7):859-80.
2. Li L, Kaelin WG Jr. New insights into the biology of renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(4):667-86.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
4. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43-9.
6. Duns G, Hofstra RM, Sietzema JG, et al. Targeted exome sequencing in clear cell renal cell carcinoma tumors suggests aberrant chromatin regulation as a crucial step in ccRCC development. *Hum Mutat* 2012;33(7):1059-62.

Tratamiento integral del cáncer renal: situación actual y futuro

J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) se ha modificado en gran medida en los últimos años. Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos. Las evidencias que sustentan el uso de terapia anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) provienen de varias fuentes. En los años 90 se describió el papel de la proteína VHL (von Hippel-Lindau) en el control del factor inducible por hipoxia alfa (HIF) en condiciones de normoxia, además de la inducción de VEGF, TGF-alfa (factor de crecimiento transformante) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) por parte del HIF-alfa. Cuando hay una mutación o deleción del gen de VHL (como ocurre en un 70 % de los casos de cáncer renal de células claras) se acumula HIF-alfa y, en consecuencia, se liberan factores proangiogénicos (VEGF), incluso en condiciones de normoxia, además de TGF-alfa y PDGF que estimulan el crecimiento de forma autocrina (1).

En los últimos años hemos asistido a la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal. Todos estos agentes han sido estudiados en profundidad, demostrando una importante actividad y beneficio clínico, así como una buena relación eficacia/toxicidad en los pacientes que los reciben.

En primera línea 3 opciones terapéuticas se mantienen hoy en día como alternativas eficaces en el control de la enfermedad: sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab e interferón.

SUNITINIB

Sunitinib (SU11248) es un inhibidor oral multiselectivo de la actividad tirosín-quinasa del VEGFR-2 y PDGFR- β , con actividad adicional sobre c-kit y FLT-3, lo cual le permite tener una actividad antiangiogénica y antitumoral intrínseca. Distintos ensayos fase I y determinaciones farmacocinéticas, presentadas en ASCO 2003, pusieron de manifiesto una semivida media prolongada y una farmacocinética lineal a las dosis probadas (50-150 mg), sin interferir con las comidas ni evidenciarse acumulación del fármaco a dosis repetidas; de esta forma, los niveles terapéuticos óptimos se alcanzaban con dosis de 50 mg/día. Los estudios fase I incluyeron pacientes con una gran variedad de tumores sólidos, con cerca de 160 pacientes, objetivando un 5 % de respuestas parciales (RP) y un 50 % de estabilizaciones (EE), animando a su desarrollo posterior en estudios fase II.

Dos estudios fase II, independientes, multicéntricos, de un solo brazo, en pacientes refractarios a citoquinas, fueron llevados a cabo durante los años 2003 y 2004. El primero de ellos (E1006), publicado por Motzer y cols., reclutó un total de 106 pacientes que recibieron sunitinib 50 mg/día durante cuatro semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso (2). De los 105 pacientes evaluables, 36 pacientes alcanzaron RP (34 %, IC 95 % 25-44 %), con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,3 meses (IC 95 % 7,8-14,5 meses). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la astenia (28 %) y la diarrea (20 %). Una actualización posterior de este estudio continuó mostrando una tasa de RP del 33 %, con una mediana de duración de la respuesta de 14 meses, así como una SLP de 8,8 meses. Además, con una mediana de seguimiento de 29,7 meses, 43 pacientes continuaban vivos; alcanzando una supervivencia global de 23,9 meses (3). El segundo estudio confirmó los resultados anteriores. El estudio E014

reclutó un total de 63 pacientes, mostrando una tasa de RP del 40 %, con una SLP de 8,7 meses, con un 36 % de astenias y 24 % de diarreas (sin alcanzar toxicidades grado IV) (4). Los resultados de estos estudios fase II permitieron la autorización de sunitinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras fracaso a terapias previas con interferón o IL2.

También se intentó utilizar la pauta continua de 37,5 mg/día en lugar de la habitual de 50 mg/día, 4 semanas sí y 2 no; con el objetivo de intentar mantener inhibidos los factores que pueden favorecer el crecimiento tumoral. En un total de 103 pacientes con cáncer renal metastásico refractarios a citoquinas se usó la pauta de 37,5 mg/día continuamente, logrando un 14,6 % de respuestas y un 66 % de estabilizaciones, con una SLP de 8,3 meses. Los efectos secundarios observados fueron hipertensión, anorexia y diarrea similares que con la pauta habitual, aunque con una astenia más intensa y mantenida, lo que ha llevado a no seguir desarrollando este esquema de tratamiento.

A la luz de estos resultados, se realizó un ensayo fase III, aleatorizado, muticéntrico e internacional, para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con INF-alfa en pacientes con carcinoma de células renales metastásico no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron o bien sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas consistentes en una administración diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de dos de descanso (régimen 4/2) o bien INF-alfa administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda y 9 MU la tercera en tres días no consecutivos a la semana. El objetivo principal del estudio fue la SLP logrando 11 meses los pacientes que recibieron sunitinib frente a 5 meses los de INF-alfa ($p < 0,001$). La publicación de este estudio se llevó a cabo en enero de 2007, mostrando una tasa de RP del 31 vs. 6 % ($p < 0,001$) y en ese momento no se habían alcanzado las medianas de supervivencia (5). Estos beneficios se mantuvieron teniendo en cuenta todos y cada uno de los factores pronósticos (sexo, edad, nefrectomía previa, ECOG, niveles de LDH, calcio o hemoglobina). En cuanto a la toxicidad, fue en general leve o moderada para ambos tratamientos. La astenia grado III-IV fue significativamente mayor en el grupo con interferón (12 vs. 7 %), sin embargo los pacientes tratados con sunitinib presentaron mayor incidencia de diarrea grado III-IV (5 vs. 0 %), vómitos (4 vs. 0 %), hipertensión grado III-IV (8 vs. 1 %) y síndrome mano-pie grado III-IV (5 vs. 0 %). En cuanto a las alteraciones analíticas grado III-IV, la neutropenia (12 %) y la trombopenia (8 %) fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento con sunitinib.

Durante la reunión de ASCO 2008 se presentaron tres comunicaciones orales relacionadas con sunitinib en cáncer renal. La más importante de ellas hacía re-

ferencia a una actualización del estudio fase III. Con un mayor seguimiento, se dieron a conocer resultados favorables a sunitinib tanto en SLP (11 vs. 5 meses, $p < 0,001$), RP por comité independiente (39 vs. 8 %, $p < 0,001$), como en SG (26,4 vs. 21,8 meses, $p = 0,051$). El impacto fue aun mayor al censurar aquellos pacientes que fueron cruzados desde la rama de INF-alfa a la rama de sunitinib (26,4 vs. 20 meses; $p = 0,0362$) y si solo se contabilizan aquellos pacientes que no recibieron segundas líneas (28,1 vs. 14,1 meses; $p = 0,0033$) (6).

Entre junio de 2005 y diciembre de 2007, se llevó a cabo un programa de acceso expandido en aquellos países en los que todavía no había sido aprobado sunitinib. Se reclutaron un total de 4.564 pacientes de 52 países diferentes. La mediana de ciclos recibidos fue de 5 con rango $< 1-28$. Se consiguió un SLP de 10,9 meses (95 % CI: 10,3-11,2) y una mediana de SG de 18,4 meses (95 % CI: 17,4-19,2). Estos resultados fueron alentadores ya que confirmaban la eficacia y seguridad del tratamiento también en pacientes de mal pronóstico no incluidos en los ensayos clínicos.

Análisis farmacocinéticos indican que no hay efectos relevantes en: edad, sexo, peso, raza, ECOG, CI creatinina > 42 ml/min o enfermedad hepática moderada, por lo que en todos ellos no se requiere ajuste de dosis.

Un metanálisis farmacocinético-farmacodinámico, ha demostrado que los pacientes con mayor exposición a sunitinib, presentan mayor tiempo a la progresión, mayor supervivencia global y mayor ratio de respuestas objetivas. Así mismo, un modelo de dinámica de crecimiento tumoral predice mayores descensos de volumen tumoral a dosis de 50 mg/d que a dosis de 25 mg/d. Ante estos datos cobra especial importancia la prevención y el manejo de los efectos secundarios para no realizar disminuciones de dosis o interrupciones del tratamiento innecesarias que puedan privar a los pacientes de conseguir el beneficio óptimo con esta terapia.

BEVACIZUMAB MÁS INTERFERÓN

En el año 2003 se publicaron los resultados del primer ensayo aleatorizado fase II que mostró actividad de bevacizumab en monoterapia en el CCR (7). Este estudio randomizado (AVF0890g) aleatorizaba a los pacientes a 3 ramas de tratamiento: bevacizumab a dosis bajas (3 mg/kg), bevacizumab a dosis altas (10 mg/kg) o placebo, como monoterapia de segunda línea tras el fracaso de la terapia con citoquinas (principalmente IL-2, ya que el estudio se realizó en Estados Unidos) para el CCR. Se observó un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión en la rama de dosis altas de bevacizumab con respecto a placebo (4,8 vs. 2,5 meses; $p < 0,001$). Además, el perfil de toxicidad de bevacizumab en los ensayos de fase II fue muy favorable, ya que se observó solo una baja incidencia de proteinuria

(6-8 % de los pacientes), lo que sugirió algún tipo de efecto adverso sobre el glomérulo renal, además de hipertensión (en algo más del 20 % de los pacientes), que es un efecto adverso común a todas las terapias anti-VEGF.

Tras observar una actividad importante, se diseñaron los estudios fase III de bevacizumab en Europa (estudio AVOREN) y en EE. UU. (estudio CALGB 90206).

AVOREN es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, en pacientes con CCR que presentaban más del 50 % de componente de células claras en su histología, sometidos previamente a nefrectomía (8). El estudio AVOREN incluyó 649 pacientes con CCR avanzado, estratificados por país y por grupo de riesgo según la escala MSKCC. A finales del año 2005 se completó la inclusión de pacientes y los resultados fueron presentados en ASCO 2007. Los pacientes fueron aleatorizados (en proporción 1:1) para recibir interferón alfa (9 MIU s.c. tres veces por semana) más placebo o interferón alfa + bevacizumab (10 mg/kg i.v. cada 2 semanas). Como era de esperar, dos tercios de los pacientes eran de sexo masculino, la edad promedio fue de 60 años y la localización más frecuente de las metástasis fue en pulmón y hueso. Un tercio de los pacientes tenía un riesgo de Motzer favorable y el 56 % presentaba un riesgo intermedio.

La sinergia entre bevacizumab e interferón quedó demostrada, pues se documentó una tasa de respuesta global del 13 % con interferón y de un 31 % con la combinación ($p < 0,0001$). La supervivencia libre de progresión (SLP) prácticamente se duplicó con la adición de bevacizumab a IFN (mediana 10,2 meses) en comparación con IFN solo (mediana de 5,4 meses) ($p < 0,0001$). El beneficio de la SLP en la terapia combinada se observó en todos los grupos de pacientes, independientemente de la edad, el aclaramiento de creatinina o la histología (tumor de células claras o mixto).

Del total de 649 pacientes reclutados en el ensayo, 322 pacientes de la rama de combinación y 314 pacientes del grupo de monoterapia recibieron al menos una dosis de interferón a dosis de 9 MU. Ciento treinta y un pacientes (42 %) de la rama de bevacizumab e interferón y 97 (31 %) de la rama con interferón más placebo sufrieron reducción de dosis de interferón (a 6 o 3 MU). En un análisis publicado no se observaron diferencias en las características de los pacientes entre el grupo con o sin reducción de dosis (9). Aunque el protocolo especificaba que la reducción de dosis se haría tras observarse un efecto adverso grado 3 o 4, lo cierto es que solo fue reportado en el 44 % y 41 % de los casos respectivamente, probablemente porque se llevó a cabo tras acumularse toxicidades grado 2. De los pacientes que sufrieron una reducción de dosis de interferón, el 64 % recibió una dosis de 6 MU, 31 % sufrieron una segunda reducción a 3 MU y el 5 % recibió directamente la dosis de 3 MU. El análisis de estas subpoblaciones muestran un beneficio en términos de SLP (HR: 0,63, $p = 0,0026$) y tasa de respuesta (32 vs. 12 %) para la rama de combi-

nación con dosis reducidas de interferón frente a la rama de interferón más placebo.

En cuanto a la tolerancia, la reducción de la dosis de interferón se asoció a la reducción de la toxicidad de grado 3/4 asociada, medida a las 6 semanas de dicha reducción. Los efectos adversos clásicos de bevacizumab (hipertensión y proteinuria) se asociaron a los propios de interferón (astenia, malestar general, cuadros pseudogripales), mejorando de manera significativa tras reducir las dosis de 9 a 6 o 3 MU de interferón.

En la reunión de ASCO 2009 se presentaron los datos de supervivencia global de este estudio, observando una tendencia no significativa a favor de bevacizumab (23,3 vs. 21,3 meses; $p = 0,1291$), probablemente como consecuencia de las sucesivas líneas de tratamiento que reciben los pacientes a día de hoy (10).

Los resultados del estudio AVOREN fueron confirmados en un segundo ensayo fase III del grupo cooperativo CALGB (11). En este segundo ensayo, bevacizumab más interferón se comparó con interferón a las mismas dosis y en un grupo similar de pacientes. Los resultados arrojaron un beneficio en términos de SLP (8,5 vs. 5,2 meses; $p < 0,001$) y en tasa de respuesta (25,5 vs. 13,1 %; $p < 0,001$) si bien las diferencias manifiestas con los resultados del estudio AVOREN se atribuyeron a que la nefrectomía no era necesaria (incluyéndose un 15 % de pacientes no nefrectomizados), el hecho de que solo se requería un componente de célula clara (aunque fuese pequeño) y un peor perfil pronóstico de los pacientes. De nuevo en ASCO 2009, se presentaron los datos de supervivencia global sin observarse diferencias estadísticamente significativas (18,3 vs. 17,2 meses; $p = 0,069$) (12).

PAZOPANIB

Pazopanib es un agente oral con potente efecto inhibidor multiquinasa, que se une al dominio citoplasmático de VEGFR1, 2 y 3, PDGFR y c-kit, por lo que tiene efecto antiangiogénico e inhibidor de los procesos de supervivencia, proliferación celular y metástasis.

Un total de 63 pacientes (43 en la fase de escalamiento de dosis y 20 en un estudio de extensión) se incluyeron en un estudio fase I (VEG10003) en pacientes con tumores sólidos avanzados y refractarios a tratamientos estándar. Este estudio determinó que la dosis máxima tolerada de pazopanib (y recomendada para el fase II) era una administración diaria única de 800 mg. En 2 pacientes con CCR se apreció respuesta parcial lo que llevó al desarrollo de un ensayo fase II diseñado específicamente para incluir pacientes con CCR.

Este estudio fase II fue un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado de discontinuación, de pazopanib en pacientes con CCR avanzado, que incluyó a un total de 225 pacientes (13). Se administró la dosis de 800 mg una

vez al día sin periodos de descanso. Se permitió la inclusión de pacientes previamente tratados con citoquinas. La tasa de respuesta objetiva (RR) fue del 35 %, sin diferencias entre pacientes pretratados o no con citoquinas. La mediana del intervalo libre de progresión fue de 12 meses. Solo 55 pacientes presentaron enfermedad estable y fueron aleatorizados a pazopanib vs. placebo según el plan inicial; pero tras un análisis interino que mostró una eficacia significativa (RR: 38 %), se decidió enmendar el protocolo y administrar pazopanib a todos los pacientes.

El ensayo pivotal de aprobación de pazopanib fue un ensayo clínico fase III (VEG105192), doble ciego, en el que se comparó pazopanib a 800 mg al día frente a placebo (14). El objetivo principal fue determinar si existían diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP). Los objetivos secundarios fueron supervivencia global (SG), RR, duración de la respuesta, seguridad e impacto en calidad de vida. Se incluyeron pacientes con histología de célula clara, enfermedad medible, ECOG 0-1 y adecuada función orgánica que, tras ser estratificados según su ECOG, realización o no de nefrectomía previa y tratamiento o no con citoquinas previas, fueron aleatorizados. El estudio se planificó inicialmente para incluir pacientes en segunda línea tras citoquinas, pero a medida que se dejaron de utilizar por la disponibilidad de TKI, se permitió también la inclusión de pacientes sin tratamiento previo. En el conjunto de toda la población, los pacientes que recibieron pazopanib tuvieron una SLP significativamente más larga que los pacientes que recibieron placebo (mediana de 9,2 vs. 4,2 meses; HR: 0,46; $p < 0,0001$). Por subpoblaciones esta diferencia significativa en SLP también se apreció en ambos subgrupos, en los pretratados con citoquinas (7,4 vs. 4,2 meses; HR: 0,54; $p < 0,001$) y en el de los pacientes no previamente tratados (11,2 vs. 8,2 meses, HR: 0,40; $p < 0,0001$). La RR para los pacientes tratados con pazopanib fue del 30 %, frente al 3 % de la rama placebo. Los resultados en términos de calidad de vida fueron superponibles en ambas ramas, según evaluación mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D. En ESMO de 2010 se presentaron los resultados finales en términos de SG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento, lo que se explica por la administración de pazopanib al grupo control de forma masiva y precoz.

En todos los ensayos clínicos se apreció un perfil consistente por lo que respecta a la toxicidad. La mayoría de los efectos adversos fueron grado 1 o 2 y hubo escaso porcentaje de toxicidades grado 3-4. En el ensayo pivotal, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron (cualquier grado %/grado 3-4 %): diarrea (52/3), hipertensión (40/4), cambio de color del cabello (38/< 1), elevación de transaminasas (53/12) y elevación de la bilirrubina total (36/3). La toxicidad hematológica grado 3-4 fue poco frecuente: neutropenia (34/1) y trombopenia (32/< 1).

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio COMPARZ (15). Se trata de un estudio fase III de no inferioridad, randomizado, abierto, que ha incluido un total de 1.100 pacientes con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo. Los pacientes fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día de forma continuada o 50 mg de sunitinib una vez al día en ciclos de 6 semanas consistentes en 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento. El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la SLP en pacientes tratados con pazopanib frente aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Este estudio alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95 % para el riesgo relativo (*Hazard ratio*) menor que el margen de no inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028-43.
2. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
3. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1883-7.
4. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
6. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (INF-) alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:256s (abstract 5024).
7. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-34.
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
9. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon alfa-2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(8):1470-6.
10. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of the phase III, randomised, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon alfa 2a in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:239s (abstract 5020).
11. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-8.
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus inter-

- feron alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:239s (abstract LBA5019).
13. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(3):475-80.
 14. Sternberg C, Haewkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(13):1287-96.
 15. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.

Largos respondedores: manejo óptimo para conseguir una mayor supervivencia

L. A. LEÓN MATEOS

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Universitario de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela, A Coruña*

El cáncer de células renales (RCC) es la neoplasia más frecuentemente descrita en el riñón, representando el 3 % de todos los tumores malignos de los adultos (1). La enfermedad metastásica es una situación compleja y heterogénea, para la que disponemos de tratamientos capaces de ofrecer medianas de supervivencia libre de progresión de 11 meses y de supervivencia global en torno a lo 26 meses (2). Existe, no obstante, una pequeña proporción de pacientes con tasas de supervivencia global superiores a 30 meses. Se han identificado factores clínicos que pueden orientar sobre qué pacientes pueden tener una supervivencia global mayor, así como una larga respuesta al tratamiento (3,4).

Distintos estudios han intentado identificar factores pronósticos en pacientes tratados con nuevos agentes, fundamentalmente anti-VEGF. Heng (5) analizó de forma retrospectiva los posibles factores pronósticos predictores de supervivencia global, en un total de 645 pacientes tratados previamente con agentes anti-VEGF (sunitinib, sorafenib y bevacizumab). En el análisis multivariante se identificaron 6 factores pronósticos independientes que predecían supervivencias menores. Cuatro de ellos forman parte de los clásicos criterios del MSKCC, y además se identificaron otras dos variables analíticas, como un recuento de neutrófilos y plaquetas por encima del límite superior de la normalidad.

Motzer y cols. analizaron de forma retrospectiva en un total de 1.059 pacientes tratados con sunitinib en primera (74 % pacientes) y segunda (26 %) líneas de tratamiento los factores pronósticos para supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y supervivencia global a largo plazo (LSG).

Es importante destacar que en el análisis multivariante en el grupo de largos supervivientes, definidos como aquellos con SG superior a 30 meses (215 pacientes), se encontraron como factores pronósticos independientes la presencia de metástasis óseas, niveles basales de

calcio corregido, origen étnico y el uso previo de citoquinas.

En un estudio de Molina y cols. (6) se analizaron pacientes considerados como largos respondedores definidos como aquellos que presentaron respuesta completa o que permanecían libres de progresión tras al menos 18 meses de tratamiento con sunitinib. Se analizaron un total de de 34 pacientes considerados como largos respondedores. En el análisis univariante se encontraron como factores de mal pronóstico la presencia de metástasis pulmonares y la clasificación en los grupos de mal o pronóstico intermedio del MSKCC.

A pesar de que los estudios realizados ofrecen una orientación sobre qué factores clínicos pueden ser útiles para predecir la supervivencia global en pacientes con mRCC, importantes limitaciones metodológicas como el carácter retrospectivo de los mismos restan valor a estos análisis. Es necesario el desarrollo de estudios prospectivos, investigando no solo factores clínicos, sino también marcadores biológicos (tejido, en suero, radiológicos, etc.) que permitan una aproximación más precisa al tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-90.
3. Daniel YC, Heng DY, Xie W, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-99.
4. Motzer RJ, Escudier B, Bukowski R, et al. Prognostic factors for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and

- long-term OS (LT-OS) with sunitinib in 1,059 patients, treated on clinical trials, with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ECCO16_Abstract book.indd. abst. 1006.
5. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-9.
 6. Molina AM, Jia X, Ginsberg MS, et al. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.):1 (abstract 4615).

Poblaciones especiales: evidencia disponible para el tratamiento de los pacientes

N. LAÍNEZ MILAGRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Navarra. Pamplona, Navarra

En los últimos 10 años, el manejo del paciente con cáncer de células renales metastásico (CCRm) ha sufrido un cambio importante debido al conocimiento y desarrollo de fármacos que actúan en la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y en la vía de mTOR. Varios ensayos clínicos aleatorizados, han demostrado la eficacia de estos agentes lo que ha llevado a la aprobación para esta situación de 7 fármacos: sunitinib, sorafenib, everolimus, temsirolimus, bevacizumab, pazopanib y axitinib.

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes, son pacientes seleccionados, pero en la práctica clínica habitual probablemente menos de un tercio de los pacientes que visitamos en nuestra consulta son pacientes que cumplen los criterios de inclusión en un ensayo fase III.

En estas circunstancias, otros tipos de evidencia clínica nos ayudan a tomar las decisiones de tratamiento en los pacientes en situaciones especiales (paciente de edad avanzada, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, metástasis cerebrales, etc.). Los Programas de Acceso Expandido (EAP) tienen criterios de inclusión más amplios y reflejan mejor la heterogeneidad de los pacientes que vemos en el “mundo real”, los estudios retrospectivos y las comunicaciones de casos también nos dan información sobre el manejo de los pacientes de subgrupos especiales y minoritarios, lo que nos ayuda a guiarnos en nuestra práctica diaria.

PACIENTE DE EDAD AVANZADA

La incidencia del CCR aumenta con la edad, estando en los 62 años la edad media de presentación (1). Pero a pesar de ello, los pacientes mayores, generalmente están poco representados en los ensayos clínicos (2). En los ensayos fase III aleatorizados de nuevas moléculas

anti-diana para el tratamiento del CCR publicados, los pacientes mayores de 65 años representan aproximadamente un tercio de la población incluida. Khambati y cols. (3) comunicaron los datos de 1.381 pacientes con CCRm tratados con anti VEGF en primera línea. De estos solo 144 (10 %) tenían más de 75 años. El número de nefrectomías fue menor en la población > 75 años (71 vs. 80 %, $p = 0,0133$) y solo el 23 % de los pacientes mayores recibieron una segunda línea en comparación con el 39 % en la población más joven ($p < 0,0001$). Los ratios de respuesta, la duración del tratamiento y la supervivencia global, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y la edad no fue factor pronóstico. Por otra parte, en una revisión llevada a cabo por Bellmunt y cols. (4), que valora el papel de los agentes anti-diana específicamente en pacientes mayores, sugiere que la SLP y SG en pacientes ≥ 65 años son similares a las obtenidas en pacientes < 65 años, con un perfil de toxicidad similar pero posiblemente con mayor impacto en la calidad de vida. Todo esto unido a los resultados en este subgrupo de pacientes en los estudios pivotaes y programas de acceso expandido de los diferentes fármacos aprobados, nos lleva a concluir que la decisión de tratar con terapia anti-diana no debe de tomarse solo en base a la edad.

¿QUÉ DEBEMOS DE TENER EN CUENTA A LA HORA DE TRATAR A UN PACIENTE DE EDAD AVANZADA? (5)

Es muy importante *antes de tomar la decisión* de iniciar el tratamiento, valorar la edad fisiológica, las comorbilidades y el perfil de toxicidad del fármaco. Una vez hemos decidido que el paciente está en situación de *iniciar el tratamiento* se ha de instruir para mejorar problemas previos como control HTA, alteraciones

en la piel, problemas en los pies... Se han de recoger todos los tratamientos y suplementos dietéticos que el paciente está tomando, se ha de investigar el soporte con el que cuenta y, si es preciso, estrechar el control por parte de enfermería, educarle en la dosis y la administración del fármaco y en el reconocimiento y manejo de los efectos secundarios. *Durante el tratamiento:* hemos de monitorizar la aparición de efectos adversos teniendo en cuenta que algunos pueden afectar de diferente forma a pacientes mayores que a la población más joven, se ha de incrementar el control por parte de enfermería si es necesario y se han de considerar modificaciones de dosis si es preciso. Hemos de valorar la calidad de vida de forma regular indagando en el impacto de los efectos adversos en el nivel de actividad. Monitorizar las interacciones con otros fármacos interrogando frecuentemente al paciente sobre nuevos tratamientos que haya podido iniciar. Valorar regularmente la respuesta al tratamiento con pruebas de imagen.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

Los inhibidores de tirosín kinasa (ITK) se han asociado con mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, incluyendo: isquemia cardiaca, HTA, prolongación del intervalo QT, disminución de la FEVI y edema periférico (6). Igualmente, bevacizumab se ha asociado con aumento incidencia HTA (26 %). Sin embargo, en los pacientes tratados con inhibidores mTOR, la incidencia de toxicidad cardiovascular es muy baja.

¿QUÉ DEBEMOS DE TENER EN CUENTA A LA HORA DE TRATAR PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES?

En pacientes hipertensos, no se ha de *iniciar tratamiento* hasta que no se haya conseguido un buen control del manejo de la HTA con fármacos que no interfieran en el metabolismo hepático del fármaco que vamos a utilizar. *Durante el tratamiento* se ha de realizar monitorización de las cifras tensionales ya que un mal control de la TA puede conducirnos a serios problemas cardiovasculares. Se recomienda control semanal domiciliario con control telefónico por parte de enfermería e intervención médica en el momento preciso. Se ha de suspender el tratamiento con el fármaco antidiario si TA sistólica > 200 mmHg o TA diastólica > 110 mmHg (7). Cuando la TA se normalice, se puede reiniciar el tratamiento con vigilancia estrecha.

En pacientes con FEVI < 40 %, hemos de evitar el uso de ITK (8), si FEVI 40-50 % valorar riesgo beneficio de inicio ITK, ajustar tratamiento cardiológico y si se decide iniciar tratamiento con ITK hacer controles estrictos por ecocardiograma del FEVI.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (IR)

La IR es una comorbilidad frecuente en los pacientes con cáncer renal. Diferentes estudios de sunitinib (9-11) en pacientes con IR que incluyen estudio fase I y análisis retrospectivos, series de pacientes en hemodiálisis establecen que la eficacia y seguridad es similar a la comunicada en pacientes con función renal conservada. Basado en los resultados farmacocinéticos obtenidos del CALGB 60301 (12) se ha recomendado que la dosis de sorafenib, se debe de mantener en los pacientes con CrCl entre 40 y 59 ml/min. La dosis se ha de reducir a 200 mg dos veces al día en pacientes con CrCl entre 20 y 39 ml/min y a 200 mg/día en pacientes que requieren hemodiálisis (13).

Estudios farmacocinéticos (14) han demostrado que la concentración en sangre de temsirolimus, no se ve significativamente afectada en pacientes con CCR en programas de hemodiálisis después de recibir una dosis endovenosa de 25 mg.

Everolimus presenta metabolización hepática por lo que es seguro en pacientes con IR.

Pazopanib presenta metabolización hepática principalmente y solo una pequeña parte se metaboliza a nivel renal. Así, puede administrarse el 100 % de dosis con CrCl \geq 30 ml/min, no existiendo experiencia con aclaramiento por debajo de dicha cifra ni en pacientes en diálisis.

En cuanto a axitinib (15) tampoco precisa ajuste en pacientes con alteración de la FR.

¿QUÉ DEBEMOS TENER EN CUENTA A LA HORA DE TRATAR A PACIENTES CON IR?

No hay contraindicación para el inicio de tratamiento; en el caso de sunitinib la experiencia establece que es seguro incluso en pacientes en programas de diálisis. Se ha de hacer un buen control del resto de efectos secundarios como diarrea o emesis para evitar el riesgo de deshidratación. También es necesario hacer un control de la función renal cada 2-4 semanas y en caso de bevacizumab y axitinib, se recomienda realizar control de proteínas en orina.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH)

Hay pocos datos con sunitinib en pacientes con IH ya que estos pacientes (GOT o GPT > 2 LSN) han sido excluidos de los ensayos, pero Bello y cols. (16) han comunicado los resultados de un estudio con una serie pequeña de pacientes en el que se evaluó el efecto de la IH en la farmacocinética de sunitinib y su metabolito activo SU12662. Los hallazgos farmacocinéticos

ticos de este estudio no indican que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con IH leve o moderada. En cuanto a sorafenib, de acuerdo al estudio CALGB 60301 (12) en los pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN se debe de reducir la dosis a 200 mg 2 veces al día. En este estudio, los pacientes con niveles de bilirrubina 3 x LSN no toleraban dosis de 200 mg cada 3 días.

Temsirolimus se metaboliza principalmente a nivel hepático, pero no tenemos datos farmacocinéticos de temsirolimus en pacientes con IH. Los resultados preliminares del estudio NCT00275093 (17) indican que la exposición a sirolimus en pacientes con IH que reciben 25 mg de temsirolimus es desproporcionadamente mayor que en pacientes que reciben 15 mg. Por lo tanto no parece recomendado el uso de temsirolimus en pacientes con IH moderada o grave.

Las recomendaciones con everolimus son similares a temsirolimus. En pacientes con IH moderada (CP B) la dosis de everolimus se ha de reducir a 5 mg/día. No se ha de usar en pacientes con IH severa (CP C).

No hay estudios que exploren la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con IH ya que no presenta metabolización hepática.

En los ensayos clínicos con pazopanib se ha observado hepatotoxicidad manifestada como un aumento de transaminasas y bilirrubina. En los estudios de pazopanib en monoterapia se comunicaron elevaciones de ALT > 3 x LSN en 14 % de los pacientes y GPT > 8 x LSN en el 4 % de los pacientes. En 1 % de pacientes se demostró elevación concurrente de ALT > 3 x LSN y bilirrubina > 2 x LSN. En casos de IH moderada (bilirrubina < 1,5 x LSN y AST y ALT < 2 x LSN) se debe de reducir la dosis a 200 mg/día. No se debe de administrar en pacientes con IH severa.

Axitinib no precisa ajuste de dosis en IH leve o moderada (15).

¿QUÉ DEBEMOS TENER EN CUENTA A LA HORA DE TRATAR A PACIENTES CON IH?

En pacientes con IH leve o moderada no hay contraindicación para iniciar tratamiento, si bien si se va a iniciar tratamiento con sorafenib, pazopanib o inhibidores mTOR se ha de ajustar la dosis. Durante el tratamiento se ha de valorar de forma estrecha la FH cada 2-4 semanas. En pacientes con IH severa se debería de evitar el tratamiento con ITK e inhibidores de mTOR y valorar tratamiento con bevacizumab.

MANEJO DE METÁSTASIS SNC

El programa de acceso expandido de sunitinib no mostró diferencias en perfil de seguridad entre los pacientes que presentaban M1 SNC y la población general del estudio, así mismo demuestra que sunitinib también es eficaz en esta población (18). El programa de acceso expandido de sorafenib demuestra que el perfil de eficacia y seguridad en el grupo de pacientes con M1 SNC es similar al de la población general (7). Por otra parte, un estudio retrospectivo sugiere que la aparición de M1 SNC es menor en pacientes que reciben sorafenib que en aquellos que no lo reciben (3 vs. 12 %, p < 0,05) (19). Los datos en este escenario con otros fármacos son muy escasos. En estudios retrospectivos, se ha valorado la cirugía en estos pacientes con una mediana de supervivencia de 14,5 a 23 meses (20). Podría ser una opción para pacientes < 65 años, PS 0-1 enfermedad sistémica controlada y M1 SNC única si bien, algunos pacientes seleccionados que presentan hasta 3 lesiones también podrían beneficiarse. El papel de la radioterapia adyuvante tras la cirugía en pacientes con CCR no está bien establecido. Los pacientes con PS 0-1 y con 3 o menos lesiones cerebrales menores de 3 cm de diámetro podrían beneficiarse de radiocirugía. El papel de la RT holocraneal es la mejor opción para pacientes con múltiples metástasis cerebrales y PS > 1.

TABLA I (21)

<i>Situación</i>	<i>Potencial toxicidad</i>	<i>Fármaco a evitar en 1ª línea</i>	<i>Fármaco a evitar en 2ª línea</i>
AP problemas cardiacos severos	Cardiotoxicidad grave	Sunitinib Pazopanib	Sunitinib
Insuficiencia hepática	Toxicidad hepática	Pazopanib Sunitinib	Pazopanib Sunitinib
HTA no controlada	HTA	Sunitinib BVZ interferón	Axitinib
Diabetes no controlada y dislipemia	Toxicidades metabólicas		Everolimus
Alt. importantes respiratorias	Toxicidad pulmonar		Everolimus
Infección viral latente (HBV activa, infección HCV)	Reactivación viral		Everolimus
Situaciones laborales	Toxicidad dermatológica	Sorafenib	Sorafenib
Historia tromboembolismos y hemorragias	Eventos vasculares	Bevacizumab + INF	

TABLA II (22)

<i>Situación</i>	<i>Recomendación</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
<i>Pacientes mayores</i>	Manejo similar a población general con especial atención a efectos como astenia	II Gr A
<i>HTA no controlada o FEVI < 40-50 %</i>	No recomendado tratamiento con ITK	II Gr B
<i>Insuficiencia renal</i>	Excepto en sorafenib no se requiere ajuste de dosis	II Gr B
<i>Insuficiencia hepática leve-moderada</i>	Sunitinib no precisa ajuste de dosis Sorafenib, pazopanib, inhib. mTOR ajuste dosis según niveles de bilirrubina	II Gr B
<i>Insuficiencia hepática severa</i>	Evitar TKI e inh. mTOR	II Gr B

BIBLIOGRAFÍA

- Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: An analysis of the SEER Database. *Eur Urol* 2008;54:133-40.
- Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, et al. Never too old? Age should not be a barrier to enrolment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005;10:198-204.
- Khambati H, Chouiri TK, Kollmannsberger CK, et al. Efficacy of targeted drug therapy for metastatic renal cell carcinoma in the elderly patient population. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl. 7): abstr 318.
- Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:64-72.
- Quivy A, Daste A, Harbaoui A, et al. Management of renal cell carcinoma in the elderly: A review *Clin Interv Aging* 2013;8:433-42.
- Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18(8):900-8.
- Láinez N, García Donas J. SOGUG. Manejo de los fármacos anti-diana en cáncer renal. *You & us*; 2011.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-11.
- Khosravan R, Toh M, Garrett M, et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *Journal of Clinical Pharmacology* 2010;50: 472-81.
- Gupta S, Parsa V, Heilbrun L, et al. Safety and efficacy analysis of sunitinib (S), bevacizumab (B), and M-Tor inhibitors in metastatic renal cell cancer (mRCC) patients (pts) with renal insufficiency (RI). 2009 ASCO Meeting Abstracts 2009;27:5108.
- Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on hemodialysis. *BJU Int* 2011.
- Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1800-5.
- Maroto RP, Villavicencio H. Sorafenib: Tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Oncology* 2008;74:245.
- Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M, et al. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: A case series. *Clinical Therapeutics* 2009;31: 1812-9.
- Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, et al. Clinical pharmacology of axitinib. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(9):713-25.
- Bello CL, Garrett M, Sherman, et al. Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(4):699-707.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00275093>
- Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: An expanded-access trial. *The Lancet Oncology* 2009;10: 757-63.
- Massard C, Zonierik J, Gross-Goupil M, et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2009;21:1027-31.
- Wronski M, Arbit E, Russo P, et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996;47:187-93.
- Bracarda S, Sisani M, Marrocolo F. GOAL: An inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013.
- García del Muro, et al. SOGUG Renal Cell Cancer Clinical Guidelines. In press

Trasladando la evidencia y experiencia al control integral del cáncer renal

E. ESTEBAN GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

La identificación de dianas moleculares en el carcinoma de riñón ha supuesto el desarrollo de agentes antitumorales dirigidos, especialmente contra la vía del VEGF y mTOR, ambos directamente relacionados con la patogénesis de esta y otras neoplasias. En la actualidad, son siete tratamientos anti-diana los que han sido aprobados por las diferentes agencias reguladoras basados en demostrar una mejora para los pacientes en términos de supervivencia tanto global (SG) (temsirolimus), así como en supervivencia libre de progresión (SLP) (sunitinib, sorafenib, everolimus, bevacizumab/interferón-alfa, pazopanib, y axitinib) en diferentes líneas de tratamiento.

Esta disponibilidad de alternativas terapéuticas ha posibilitado una flexibilidad a la hora de decidir el mejor tratamiento y secuencia para los pacientes con cáncer renal. Modelos pronósticos de secuenciación de tratamiento en el carcinoma renal metastásico (CRM) muestran que la consecución de una mayor mediana de SLP en primera línea, predice una mejor supervivencia en la 2ª línea de tratamiento. Dicho factor se une al hecho de que no todos los pacientes que reciben una primera línea de tratamiento, son susceptibles de recibir una segunda opción

a la progresión, como se ha observado recientemente en el estudio RECORD-3 en el que tan solo el 44 % de los pacientes fueron susceptibles de tratamiento (1).

Por ello, a la hora de seleccionar la opción terapéutica en primera línea más adecuada para cada grupo de pacientes, se deben tener especialmente en cuenta los criterios de eficacia, las guías de tratamiento basadas en niveles de evidencia (EAU, ESMO, etc.) y la experiencia aplicada a la práctica clínica diaria.

Recientemente ESMO, en sus guías en cáncer renal (2) de 2013, establece diferentes recomendaciones y grados de evidencia en función de la clasificación de los pacientes. Dichas recomendaciones otorgan el mayor grado de evidencia en primera línea de cáncer renal en pacientes de buen e intermedio pronóstico a sunitinib con categoría IA estableciendo a bevacizumab + IFN y pazopanib como alternativas de tratamiento con categoría IIB. Esa misma guía recomienda al temsirolimus para aquellos pacientes con mal pronóstico con la mayor categoría (IB) respecto a otras alternativas. En segunda línea de tratamiento, la ESMO recomienda al axitinib con categoría IB y a everolimus como categoría IIB, tras la administración de citoquinas (Tabla I).

TABLA I
GUÍAS ESMO CÁNCER RENAL 2013

Línea de tratamiento	Grupo	Tratamiento		Opción	
		Agente	Nivel de evidencia	Fármaco	Nivel de evidencia
Primera línea	Buen pronóstico e intermedio	Sunitinib	[IA]		
		Bevacizumab + IFN	[IA]	Sorafenib	[IIB]
		Pazopanib	[IIB]		
	Mal pronóstico	Temsirolimus	[IB]	Sunitinib	[IIB]

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (Continuación)
GUÍAS ESMO CÁNCER RENAL 2013

Línea de tratamiento	Grupo	Tratamiento		Opción	
		Agente	Nivel de evidencia	Fármaco	Nivel de evidencia
Segunda línea	Citoquinas previas	Axitinib	[IA]	Secuenciación TKI	
		Sorafenib	[IA]		
		Pazopanib	[IA]		
	Sunitinib	[IIA]			
	Post VEGFR-TKI	Axitinib	[IB]		
	Everolimus	[IIA]			
Tercera línea	Tras 2 VEGFR-TKI (o bevacizumab)	Everolimus	[IIA]		
	Tras VEGFR-TKI y un inh. de mTOR	VEGFR-TKI	[IIIB]		

Sin embargo, y a pesar de los numerosos estudios realizados hasta el momento, existe poca evidencia basada en estudios diseñados específicamente para determinar la mejor secuencia de tratamiento y el mayor grado de evidencia se basa en series retrospectivas analizando la secuencia entre un inhibidor tirosina kinasa (TKI) e inhibidores de la vía mTOR.

En este sentido Harrison y cols. (3) llevaron a cabo un trabajo retrospectivo sobre un registro que englobaba 384 pacientes de la práctica clínica habitual de centros tanto académicos como comunitarios. En el mismo analizaron la supervivencia global en diferentes subgrupos de pacientes clasificados según el tratamiento o secuencia de fármacos recibidos. Los resultados reflejan que la mayor probabilidad de supervivencia global se obtie-

ne con la secuencias TKI/TKI y TKI/TKI/mTOR tal y como se observa en los resultados de la tabla II, observándose una expectativa menor en pacientes que habían iniciado tratamiento con un inhibidor de la vía mTOR o en aquellos pacientes que recibieron un mTOR como segunda línea.

En esta línea, Iacovelli y cols. (4) realizaron un análisis retrospectivo en 2.065 pacientes tratados en 23 centros de Italia de los cuales un 13 % de ellos recibieron tres líneas de tratamiento. El estudio muestra que la secuencia de un inhibidor de VEGF (iVEGF) seguido de un iVEGF y de un inhibidor de mTOR en tercera línea, se asoció con una mayor SLP y SG respectivamente y en comparación con las secuencias de iVEGF-mTORi-iVEGF_i (Fig. 1).

TABLA II
SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN SECUENCIA DE TRATAMIENTO (TABLA ADAPTADA HARRISON ET AL.)

	TKI/TKI	TKI/TKI/ mTOR	TKI/mTOR	TKI/mTOR/ TKI	mTOR	mTOR/TKI
	(n = 31)	(n = 11)	(n = 34)	(n = 18)	(n = 33)	(n = 11)
SG	35,19	33,08	13,93	29,93	5,39	9,26
IC 95 %	13,7 a NR	13,8 a NR	7,6 a 23,8	16,5 a 30,1	3,4 a 7,9	6,9 a 12,1
HR*	0,53	0,44	1,042	0,51	2,16	1,31
p	0,031	0,084	0,868	0,68	0,002	0,464
IC	0,30 a 0,95	0,17 a 1,12	0,64 a 1,69	0,25 a 1,05	1,34 a 3,48	0,63 a 2,71

*Análisis de regresión de COX.

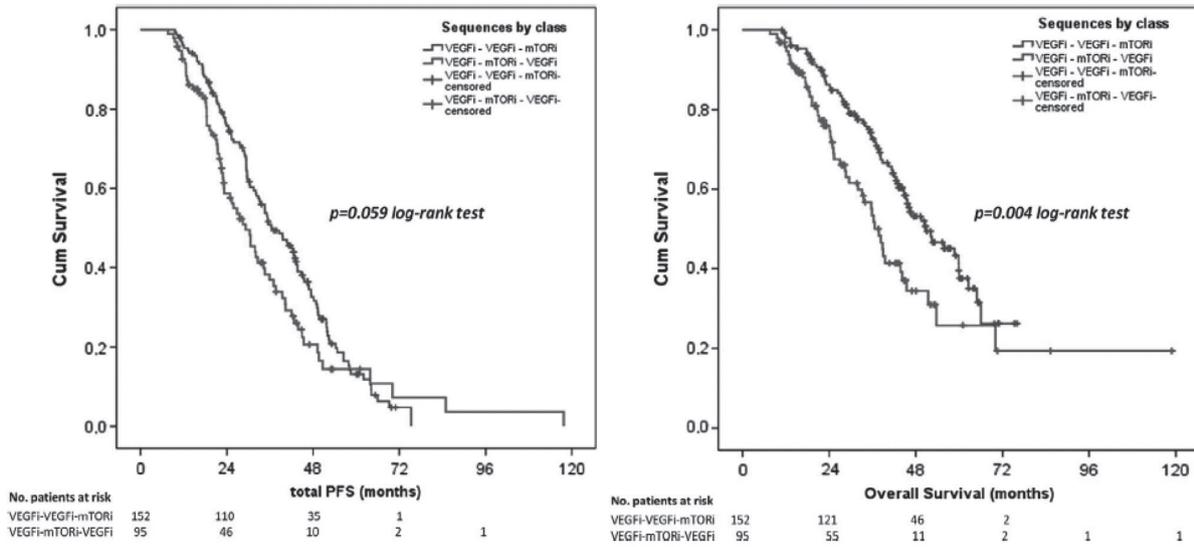


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión según secuencias de tratamiento.

Estos resultados parecen estar reforzados con los resultados obtenidos y publicados en el estudio fase III abierto INTORSECT (5), que comparó al temsirolimus (inhibidor mTOR) y sorafenib (iVEGF) tras fallo a un tratamiento previo con sunitinib (iVEGF) en pacientes con CRm. Los resultados del mismo han mostrado una mayor SG para sorafenib (Fig. 2) lo cual reforzaría la hipótesis de que la inhibición continuada del VEGF con una secuencia TKI-TKI mejora las expectativas en supervivencia de estos pacientes.

Como conclusión, a la hora de plantear una secuencia a largo plazo en pacientes con CRm es importante

la selección de la opción más eficaz en primera línea. Sunitinib, por datos de eficacia mostrados en estudios de fase III y en el mayor uso expandido en este tumor, se debe considerar como la opción con una evidencia madura y segura de eficacia y efectividad, como reflejan las guías ESMO. Igualmente, la experiencia recogida tanto en estudios prospectivos de fase III, como epidemiológicos observacionales retrospectivos, muestra que la inhibición continuada de la vía del VEGF parece la estrategia más efectiva en CRm para conseguir la mayor expectativa de SG en los pacientes.

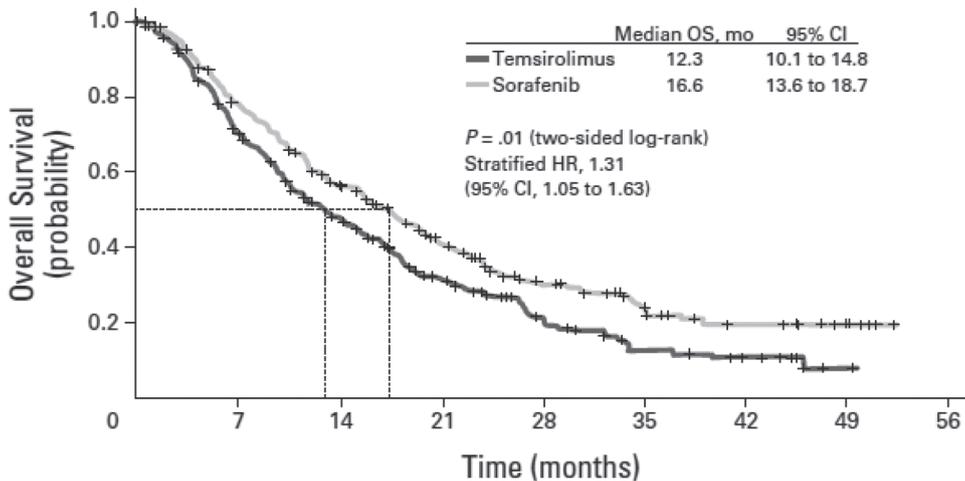


Fig. 2. Curvas Kaplan-Meier para la estimación de supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer, et al. RECORD-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. ASCO 2013.
2. Escudier, et al. The ESMO Guidelines Working Group would like to publish the following corrections to manuscripts published in 2012/2013. *Annals of Oncology* 2013;24(Supl. 6):vi171.
3. Harrison, et al. Real-World outcomes in metastatic renal cell carcinoma: Insights from a Joint Community-Academic Registry. *Journal of Oncology Practice* (publish ahead of print, published on December 3, 2013)
4. Iacovelli, et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Results from a large patient cohort. *European Journal of Cancer* 2013;49:2134-42.
5. Hutson, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2013.

La raíz del problema: el receptor de andrógenos como “target” clave en el cáncer de próstata resistente a castración (CPRC)

J. A. ARRANZ ARIJA

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Los andrógenos son hormonas de origen esteroideo que regulan las funciones sexuales masculinas y gran parte de funciones metabólicas en el varón. La testosterona constituye alrededor del 90-95 % del total de andrógenos circulantes en el varón, y en un 90 % es de origen testicular. El otro 10-15 % de andrógenos circulantes está formado por andrógenos de la corteza suprarrenal (dehidroepiandrosterona, androstenediol y androstenediona), que se pueden convertir en testosterona o ser sintetizados a partir de ella o de dihidrotestosterona (DHT) en los tejidos periféricos.

La síntesis de andrógenos está estrechamente regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. La secreción pulsátil de LHRH por el hipotálamo estimula la secreción de LH en la pituitaria anterior, que a su vez induce la producción de testosterona por las células de Leydig testiculares. La testosterona a su vez ejerce una retroalimentación negativa inhibiendo la liberación de LHRH por el hipotálamo y disminuyendo la sensibilidad de la hipófisis a LHRH. La mayor parte de la testosterona circulante lo hace unida a proteínas transportadoras (SHBG o albúmina), y solo 1-2 % circula libre. En los tejidos periféricos, la testosterona es convertida en la mayoría de las células diana en DHT, que es 10 veces más potente. Ambas ejercen su efecto uniéndose en el citoplasma al receptor androgénico (RA).

Las células de la próstata dependen fisiológicamente de los andrógenos para su proliferación, diferenciación, crecimiento, y funcionalidad, pero no son específicamente inductores de la transformación maligna. Cuando las células de la próstata se ven privadas de la estimulación androgénica, entran en apoptosis (muerte celular programada), como ocurre con la terapia de deprivación de andrógenos (TDA).

Una vez que se produce la transformación maligna, en la gran mayoría de los casos el cáncer de próstata (CaP) también depende de la expresión de RA funcio-

nalmente activo, y de las acciones de los andrógenos, fundamentalmente testosterona y DHT, por lo que la TDA mediante castración se asocia con respuesta tumoral en la gran mayoría de los pacientes, con una mediana de duración de respuesta de 18 meses. Transcurrido este tiempo, lo normal es comprobar cómo se produce una progresión de la enfermedad que por ello se denomina “resistente a castración”. Existen unos criterios clínicos bien definidos para identificar esta situación.

El gran avance conceptual de los últimos años se ha producido al comprobar que la situación de progresión durante la castración (CPRC) en la gran mayoría de los casos se produce junto con una nueva reactivación funcional del mecanismo dependiente del RA, que incluso se mantiene activo a lo largo de toda la enfermedad (Fig. 1). Este fenómeno se produce por varios mecanismos, entre los que destacan la desregulación de mecanismos inhibidores, con resultado de sobreexpresión de RA, la mutación del RA con ganancia de función, la aparición de “splice variants” de RA constitutivamente activas sin la necesidad de andrógenos, o desregulación del equilibrio entre co-activadores y co-represores de la transcripción inducida por el RA. Todos estos posibles mecanismos se pueden englobar genéricamente como:

- Mecanismos dependientes de andrógenos y dependientes del RA.
- Mecanismos independientes de andrógenos pero dependientes del RA.
- Mecanismos independientes tanto de los andrógenos como del RA.

Por lo tanto, la reactivación RA se ha convertido en la diana fundamental para el tratamiento del CPRC, y en ese sentido se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos a frenar su funcionalidad, como los inhibidores de la biosíntesis de andrógenos (abiraterona), y los nuevos inhibidores del RA, como enzalutamida, cuyo mecanismo de acción es especialmente atractivo ya que anula

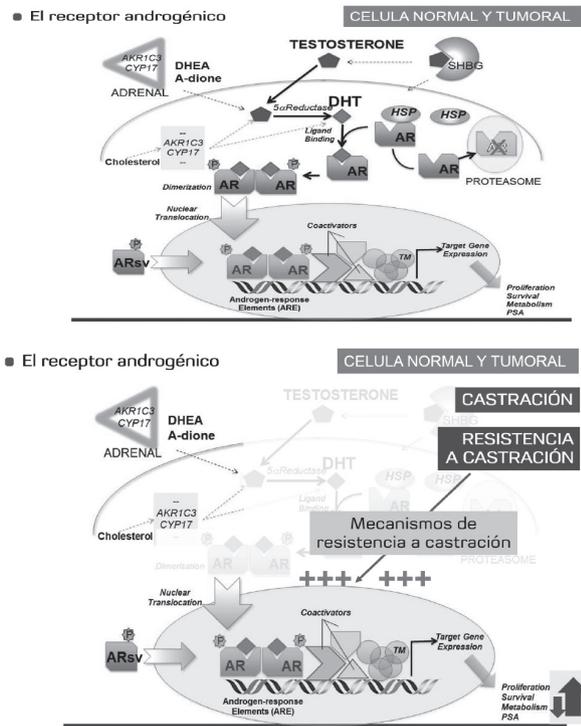


Fig. 1. Esquema del funcionamiento del RA en la célula normal y en el cáncer de próstata resistente a castración.

la función del RA independientemente del mecanismo por el que haya sido activado. Afortunadamente estos fármacos, junto con otros como cabazitaxel, radium 223, e incluso agentes inmunoterápicos, han demostrado ya en ensayos clínicos que son capaces de aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con CPRC.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Debes JD, Tindall DJ. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer. *Cancer Lett* 2002;187:1-7.
2. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004;25:276-308.
3. Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: Deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:315-24.
4. Yuan X, Balk SP. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urol Oncol* 2009;27:36-41.
5. Waltering KK, Urbanucci A, Visakorpi T. Androgen receptor (AR) aberrations in castration-resistant prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;360:38-43.
6. Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: A framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:644-6.
7. Lattouf JB, Srinivasan R, Pinto PA, et al. Mechanisms of disease: The role of heat-shock protein 90 in genitourinary malignancy. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:590-601.

Abordaje del cáncer de próstata resistente a castración (CPRC): racional del uso de enzalutamida

A. GONZÁLEZ DEL ALBA BAAMONDE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Enzalutamida (MDV3100) es un inhibidor oral del receptor de andrógenos (AR) que actúa a tres niveles en la vía de señalización del AR:

1. Bloquea la unión de su ligando (testosterona).
2. Inhibe la translocación del complejo AR al núcleo.
3. Inhibe la unión del complejo AR al DNA, dificulta el reclutamiento de coactivadores e impide finalmente la transcripción del DNA mediada por el receptor.

En comparación con otros antiandrógenos actualmente disponibles, enzalutamida tiene una mayor afinidad por el receptor (AR), induce la reducción de tumores en modelos preclínicos (en los que los agentes convencionales solo consiguen frenar su crecimiento), y no tiene efectos agonistas conocidos (1,2).

En cuanto a su farmacocinética, presenta una rápida absorción, alcanzando su pico de concentración sérica entre 30 min y 4 h después de su administración con una vida media de una semana.

En el *ensayo fase III AFFIRM* se aleatorizaron (2:1) 1.199 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) y en progresión tras quimioterapia, a recibir enzalutamida 160 mg/día (n = 800) o placebo (n = 399). Se permitía la administración concomitante de corticoides pero no era obligatoria. Más del 70 % de los pacientes en cada rama habían recibido un único régimen de quimioterapia con una media de 8 ciclos de docetaxel.

Enzalutamida se asoció a una mejoría en la supervivencia global (objetivo primario del estudio): 18,4 vs. 13,6 meses (HR 0,631; IC 95 %: 0,529-0,752), $p < 0,0001$. Enzalutamida también fue superior a placebo en todos los objetivos secundarios: reducción > 50 % de los niveles de PSA (54 % vs. 2 %, $p < 0,001$), porcentaje de respuestas en partes blandas (29 % vs. 4 %, $p < 0,001$), mejoría en calidad de vida (43 % vs. 18 %, $p < 0,001$), tiempo a progresión de PSA (8,3 vs. 3,0 meses;

HR 0,25; $p < 0,001$), supervivencia libre de progresión radiológica (8,3 vs. 2,9 meses; HR 0,40; $p < 0,001$), y en el tiempo medio hasta la aparición del primer evento esquelético (16,7 vs. 13,3 meses; r 0,69; $p < 0,001$).

Los pacientes con PS 2 también se beneficiaron de la administración de enzalutamida. Enzalutamida tiene un buen perfil de toxicidad, la incidencia de efectos adversos \geq grado 3 fue menor en la rama de enzalutamida, siendo la astenia (6 % vs. 7 % G3) el efecto secundario más frecuente, seguido por la diarrea (21 vs. 18 %), los sofocos (20 vs. 10 %) y el dolor musculoesquelético (14 vs. 10 %). Se observaron eventos cardiacos en el 6 % de los pacientes tratados con enzalutamida, y 8 % en el brazo placebo. Cinco pacientes tratados con enzalutamida (0,6 %) sufrieron convulsiones, identificándose como factores de riesgo para estas las siguientes condiciones: lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales y alcoholismo (3).

En base a estos resultados, el uso de enzalutamida está autorizado por la FDA y la EMA para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado a docetaxel, quedando pendiente la aprobación en España.

Recientemente, en noviembre de 2013, se han comunicado los resultados del ensayo *PREVAIL*, un estudio fase III que compara la actividad de enzalutamida frente a placebo en 1.715 pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomáticos o mínimamente sintomáticos que todavía no han recibido quimioterapia. El estudio demuestra una ventaja estadísticamente significativa en *supervivencia global (SG)* de los pacientes tratados con enzalutamida respecto a los que recibieron placebo ($p < 0,0001$), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30 % en comparación con placebo (HR 0,70; IC 95 % 0,59-0,83). En cuanto a la *supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)*, los pacientes tratados con enzalutamida han mostrado una ventaja estadísticamente

te significativa en comparación con los que recibieron placebo ($p < 0,0001$), con una reducción del 81 % del riesgo de progresión radiológica o muerte en comparación con placebo (HR 0,19; IC 95 % 0,15-0,23). En el momento de la fecha de corte de la inclusión de datos para el análisis intermedio, el porcentaje de pacientes que sobrevivieron en el grupo tratado con enzalutamida fue del 72 % frente al 65 % registrado en el grupo tratado con el placebo con una estimación puntual calculada de la supervivencia global para la rama de enzalutamida de 32,4 meses de media (IC 95 % 31,5 meses-límite superior no alcanzado), frente a 30,2 meses para los pacientes de la rama de placebo (IC 95 % 28 meses-límite superior no alcanzado). Por otra parte, en el grupo tratado con enzalutamida, aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia libre de progresión radiológica (IC 95 % 13,8 meses-límite superior no alcanzado) y en el grupo tratado con el placebo esta fue de 3,9 meses (IC 95 % 3,7-5,4 meses). Dado el beneficio registrado en la supervivencia global y el perfil de seguridad observado, el Comité Central independiente del estudio ha recomendado que se administre el tra-

tamiento con enzalutamida a los pacientes que recibieron placebo. Se ha comunicado que dos pacientes sufrieron un episodio convulsivo, quedando pendiente el análisis completo de seguridad.

Se han iniciado múltiples estudios aleatorizados con enzalutamida en diferentes escenarios clínicos: fase II randomizado frente a bicalutamida en CPRCm (TERRAIN), fase III vs. placebo en CPRC sin metástasis en progresión bioquímica (PROSPER), diferentes estudios fase III evaluarán la secuencia enzalutamida-abiraterona antes o después de docetaxel y la secuencia enzalutamida-docetaxel en CPRCm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelzang NJ. Enzalutamide: A major advance in the treatment of metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1256-7.
2. Hoffman-Censits J, Kelly WK. *Clin Cancer Research* 2013;19:1335-9.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.

Enzalutamida, una nueva opción terapéutica en el carcinoma de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona

P. MAROTO REY

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Satn Pau. Barcelona

El término clásico de cáncer de próstata hormono-refractario es inadecuado. Estos pacientes que considerábamos resistentes a maniobras hormonales tienen, en un elevado porcentaje, un receptor androgénico activo. Así, manipulaciones hormonales en pacientes con cáncer de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona (CRPC) inducen aún respuestas objetivas. Hasta la actualidad, disponíamos de dos armas hormonales como tratamiento del cáncer de próstata: una que consistía en la disminución por medio de una castración química o quirúrgica de la testosterona de origen testicular; y una segunda que consistía en actuar directamente sobre el receptor androgénico por medio de fármacos bloqueantes, o antiandrógenos. Existen diferentes fármacos antiandrógenos, todos ellos con una actividad similar, que no impiden la internalización del complejo receptor y antiandrógeno al núcleo y todos ellos presentan un efecto paradójico, de respuesta bioquímica tras la interrupción del tratamiento hasta en un 10-15 % de los pacientes. Enzalutamida encabeza una nueva generación de fármacos capaces de bloquear el receptor androgénico, si bien su actividad va más allá y por su eficacia selectiva sobre el receptor androgénico entra en la consideración de fármaco anti-diana.

Enzalutamida tiene una mayor afinidad sobre el receptor androgénico que bicalutamida, se une de forma definitiva al receptor, se internaliza en menor proporción y el complejo de fármaco y receptor no accede al núcleo, por lo que no hay actividad agonista parcial (1). En un ensayo fase I-II, enzalutamida demostró respuestas bioquímicas hasta en el 90 % de los pacientes que cumplían criterios de resistencia a la castración (2). Finalmente, enzalutamida se comparó contra placebo en un ensayo de registro cuyo criterio de inclusión fue el de pacientes con mCRPC que habían progresado al menos a una quimioterapia basada en docetaxel (3). En este ensayo, enzalutamida mostró un 54 % de respues-

tas bioquímicas (descenso de PSA sobre basal superior al 50 %), una supervivencia de 18 meses para los pacientes tratados con una reducción del riesgo de muerte del 37 %. Enzalutamida no ve su absorción alterada por la comida, no actúa sobre el eje suprarrenal por lo que no es imprescindible su asociación con prednisona y, como efecto secundario a destacar, tiene una incidencia estadísticamente superior de convulsiones con respecto a placebo.

CASUÍSTICA

Tras la comunicación de los resultados del ensayo fase III, se abrió un programa internacional de tratamiento con enzalutamida en el que se incluyeron 1.200 pacientes con criterios de inclusión similares al estudio de registro; esencialmente progresión tras una línea de tratamiento con docetaxel y niveles de castración de testosterona. Los programas de uso expandido constituyen la primera experiencia de exposición de un fármaco al mundo real y permiten responder preguntas que pueden no ser contempladas en los ensayos de registro. En España se incluyeron un total de 220 pacientes, 21 en el Hospital de Sant Pau. Una de las preguntas que queríamos contestar al analizar esta serie era hasta qué punto la actividad de enzalutamida es rápida en cuanto a respuestas clínicas y bioquímicas. Para ello, el seguimiento incluyó controles clínicos y de PSA cada 4 semanas.

En los 21 pacientes incluidos en el Hospital de Sant Pau, la mediana de ciclos de docetaxel previo fue de 8, 2 pacientes habían recibido abiraterona y 2 pacientes cabazitaxel. Siete pacientes fueron refractarios primarios al tratamiento (entre ellos los 2 pacientes inicialmente tratados con abiraterona). El tiempo a progresión bioquímica fue de 23 semanas (según criterio del PCWG2) (Tabla I).

TABLA I
ANÁLISIS DE RESPUESTA

<i>Bioquímica</i> > 50 %	9/21 (42 %)	
<i>Bioquímica</i> > 30 %	11/21 (59 %)	
<i>Resistencia primaria</i>	7 pacientes (los dos tratados con abiraterona entre ellos)	
<i>Respuesta bioquímica</i>	> 30	> 50 %
4 semanas	8	3
12 semanas	10	7
<i>Respuesta clínica</i>	5/8 pacientes con dolor: reducción 1 escalón	

La figura 1 describe los cambios en el tiempo y en porcentaje sobre el basal del valor absoluto de PSA. Las respuestas fueron rápidas, no detectamos efecto “flare” y a partir del segundo mes era raro detectar nuevos descensos de PSA sin no se habían presentado previamente. Un porcentaje de los pacientes fueron largos respondedores, más de 6 meses, al tratamiento.

La toxicidad de enzalutamida fue mínima, solo dos pacientes precisaron una reducción de dosis como consecuencia de fatiga grado III.

CONCLUSIONES

Enzalutamida ha mejorado la supervivencia en pacientes con carcinoma de próstata en progresión con ni-

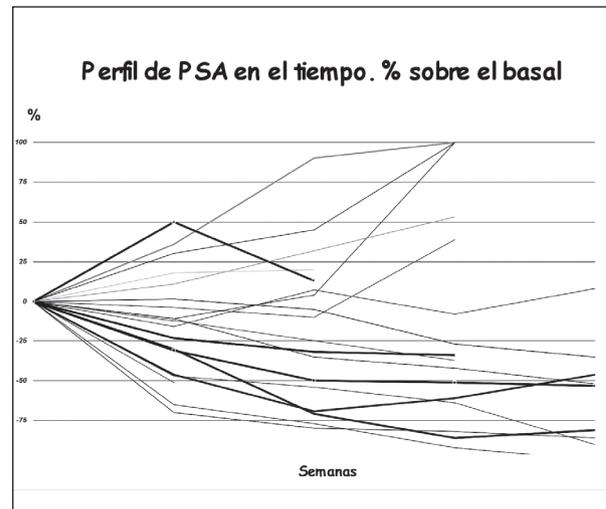


Fig. 1. Perfil de PSA en el tiempo. % sobre el basal

veles de castración de testosterona. Enzalutamida ofrece una nueva lectura del receptor androgénico con posibilidades terapéuticas en fases más precoces de la enfermedad. Los resultados del ensayo de registro se reflejan en los resultados de la vida real.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman-Censits, Kelly WK. Enzalutamida: A novel anti-androgen for patients with castrate resistant prostate cancer. Clin C Res 2013;12:2910-6.
2. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1-2 study. Lancet 2010;375:1437-46.
3. Scher HI, Fizazi SK, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamida in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.

Circuito y enfoque del paciente con metástasis y asintomático

J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia maligna más frecuente en hombres y la determinación de los niveles de PSA como método de *screening* oportunista desde principios de los años noventa ha desplazado el diagnóstico hacia etapas más tempranas. Incluso en ausencia de recomendación definitiva sobre cribado poblacional, el diagnóstico basado en PSA oportunista se ha convertido en una práctica estándar en los países industrializados, provocando que la proporción de los pacientes diagnosticados con CP metastásico se haya reducido drásticamente. Así, en la última actualización del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, el porcentaje de hombres diagnosticados con enfermedad metastásica o con PSA ≥ 100 ng/ml se redujo del 7,9 % en el grupo control al 2,6 % en el grupo PSA-*screening* (1).

Este cambio en la manera de diagnosticarse ha tenido un impacto significativo en los patrones de tratamiento. Una gran mayoría de los pacientes actuales reciben tratamientos locales (cirugía, braquiterapia o radioterapia externa) solo o con terapia de deprivación de andrógenos adyuvante (ADT). En la mayoría de los casos, el diagnóstico de enfermedad sistémica se declara como consecuencia de un incremento en los niveles de PSA después de ese tratamiento local. En esta situación, incluso en ausencia de datos sólidos, la ADT temprana, por medio de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), o con la orquiectomía, se ha convertido en el tratamiento estándar de dichos pacientes.

En consecuencia, una gran proporción de los pacientes estarán recibiendo ADT en la ausencia de cualquier metástasis detectable, y dado que esa ADT no será curativa cuando se use aisladamente, una proporción de estos pacientes progresará y se volverá resistente a la castración (CRPC). Aunque ese CRPC se puede definir en caso de progresión bioquímica, progresión radiológica o clínica, con niveles de testosterona en rango de

castración, la mayoría de los casos CRPC se declaran en forma de progresión de PSA en ausencia de cualquier metástasis detectable (2). Hasta cierto punto esto introduce un sesgo en nuestra percepción de la enfermedad. De hecho, un aumento del PSA es casi patognomónico de reactivación del andrógeno receptor (AR) (3). Sin embargo, pueden existir otras vías de progresión que no impliquen la reactivación de la AR y por lo tanto no asociada con la progresión de PSA.

La incidencia y epidemiología de estas progresiones son actualmente desconocidas. La proporción exacta de los pacientes CRPC que entra en una etapa no metastásica (M0) es en gran parte desconocido. Kirby y cols. revisaron 12 estudios que incluyeron un total de 71.179 pacientes, estimando que el 10-20 % de los pacientes desarrollan CRPC en aproximadamente 5 años de seguimiento (4). Además, el 84 % mostraron tener metástasis al momento del diagnóstico. De esos pacientes M0 CRPC en el diagnóstico, el 33 % podría esperar desarrollar metástasis óseas dentro de un plazo de 2 años.

La introducción de nuevas técnicas de imagen puede modificar esta proporción de pacientes. En los pacientes M0 CRPC, la gammagrafía ósea es, en la mayoría de casos, el primer examen que revela la presencia de enfermedad metastásica. La sensibilidad de esta técnica es limitada y la posible incorporación de otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética de cuerpo entero podría incrementar todavía más este número de pacientes. Esto, una vez más, tendrá un impacto en la definición de la enfermedad mediante la creación de un grupo de pacientes oligometastásicos CRPC.

La proporción exacta de los pacientes con CRPC antes de desarrollar metástasis es actualmente desconocida. Una de las explicaciones es la falta de recomendación clara respecto a la frecuencia y el tipo de exploración radiológica efectuada. Debido a que la mayoría

de los especialistas siguen a estos pacientes con PSA, la presencia de M0 CRPC ocurre casi constantemente primero. Tres ensayos prospectivos han investigado el beneficio potencial de agentes óseos como el ácido zoledrónico, el atrasentan y el denosumab sobre el desarrollo de metástasis y, especialmente, las metástasis óseas en pacientes M0 CRPC. Más allá de los resultados, estos datos ofrecen una buena base epidemiológica para caracterizar mejor el riesgo de progresión en esta población tan heterogénea. El estudio de ácido zoledrónico (ZOL) se diseñó para evaluar los efectos de ZOL sobre el tiempo hasta la primera metástasis ósea en hombres con CRPC M0 definidos por un PSA en aumento a pesar de estar bajo tratamiento con ADT (5). El estudio se cerró antes de su finalización tras un análisis intermedio que demostró que la tasa de eventos observada fue menor de la esperada. Sin embargo, este estudio proporciona información útil sobre la velocidad y el factor de riesgo de las metástasis óseas en los 201 pacientes del grupo de placebo. La primera observación fue que la mediana de tiempo al desarrollo de metástasis óseas (BM-PFS) fue de 30 meses, mucho más de lo esperado. A los 2 años, solo el 33 % de los pacientes habían desarrollado metástasis óseas. Los criterios de inclusión no restringieron la entrada en el estudio a los pacientes con un tiempo de duplicación de PSA determinado, sino simplemente la progresión por PSA se definió como tres aumentos consecutivos en PSA sérico medidos al menos con 2 semanas de diferencia, y un último PSA ≥ 150 % del valor nadir. Este estudio ha ayudado a comprender los factores que pueden influir en el desarrollo de metástasis óseas. Un nivel de PSA < 10 ng/ml [(RR) 3,18, IC del 95 %: 1,74 a 5,80; $p < 0,001$] y la velocidad del PSA (RR 4,34 por cada aumento de 0,01 IC del 95 % 2,30-8,21; $p < 0,001$) predijeron un menor tiempo de primera metástasis ósea. Otros parámetros útiles para definir la agresividad del CP como el antecedente de prostatectomía, el Gleason > 7 o la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, no fueron significativos.

Nelson y cols. llevaron a cabo un ensayo doble ciego similar, controlado con placebo en 941 M0 CRPC con ETA atrasentan (6). Los niveles de PSA tenían que ser por lo menos de 20 ng/ml a los 12 meses, o habían aumentado en un 50 % dentro de 6 meses (mínimo 1 ng/ml en la selección), o tenían que estar en aumento dentro de 12 meses (mínimo 1 ng/ml en la selección). Como resultado de esta selección, la media (\pm SD) de PSA DT fue de 5,9 (\pm 3,62) meses frente a 9,7 (\pm 4,7) meses en los ensayos ZOL. Smith y cols. han informado de los datos de los 331 hombres en el grupo de placebo (7). A los 2 años, el 46 % de los sujetos había desarrollado metástasis óseas, y el 20 % habían muerto. La mediana de la SLP fue de BM 25 meses. En el análisis multivariado, el PSA basal $< 13,1$ ng/ml se asoció con PFS más cortos (RR 2,34, IC del 95 %: 1,71 a 3,21; $p < 0,0001$), tiempo hasta la primera metástasis ósea

(RR 1,98, IC 95 % 1,43 a 2,74, $p < 0,0001$), y BM -PFS (RR 1,98, IC del 95 % 1,45 a 2,70, $p < 0,0001$). En contraste con el estudio de ZOL, los pacientes fueron seguidos por 99mTC BS y CT o MRI, que permitirá probar la distribución de sitios metastásicos. En cuanto a la cohorte de placebo, la progresión se informó en 56,3 % de los pacientes. La progresión en forma de lesiones extra-esqueléticas ocurrió solo en el 8 % de los pacientes, mientras que las lesiones esqueléticas fueron la principal la progresión metastásica en el 44,3 % de los pacientes. Este hallazgo confirmó que en aproximadamente uno de cada cinco pacientes, el primer lugar de la metástasis es el esqueleto.

El tercer ensayo se llevó a cabo por Smith y cols. ha investigado el beneficio de denosumab, en 1.432 pacientes M0 CRCP (8). Los criterios de inclusión específicamente han requerido una línea de base de PSA $\geq 8,0$ ng/ml o una DT de PSA $\leq 10,0$ meses, o ambos. Los pacientes fueron seguidos por 99mTC BS, siendo la progresión solo registrada por los investigadores. La mediana de supervivencia BM-PFS fue de 25,2 meses en el grupo placebo. Otros subanálisis han sido reportados con el objetivo de identificación de subgrupos de alto riesgo los pacientes M0 CRPC que harían beneficiarse del tratamiento. La mediana BM-PFS fue de 22,4 meses en pacientes con una DT de PSA ≤ 10 meses, 18,7 meses en pacientes con un PSA \leq DT 6 meses y 18,3 meses en pacientes con un PSA \leq DT 4 meses.

Estos estudios se obtienen tres conclusiones importantes. La primera es la confirmación de que el esqueleto es, con mucho, el primer lugar de la metástasis en el CRPC. Esto proporciona un fuerte racional para el desarrollo de nuevas técnicas de imagen para evaluar la extensión y progresión de las metástasis óseas. En segundo lugar sugieren que el M0 CRCP es una población heterogénea que en general progresa lentamente, con una mediana de PFS BMF de más de 2 años. Teniendo en cuenta el potencial efecto tóxico de la mayor parte de los tratamientos disponibles, la vigilancia activa puede ser una opción válida en estos pacientes. Por último, confirman que la cinética del PSA, y especialmente PSA DT, es el parámetro más útil en el día a día vida para aconsejar a los pacientes y programar las pruebas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-90.
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
3. Tombal B. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur J Cancer* 2011;47(Supl. 3):S179-S188.

4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180-92.
5. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918–2925.
6. Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with non-metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113(9):2478-87.
7. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant non-metastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117(10):2077-85.
8. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: Results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46.

Tratamiento del paciente prequimioterapia

A. FONT POUS

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico es una enfermedad muy heterogénea. La clínica del paciente y la extensión del tumor permiten establecer 3 subgrupos de pacientes con unas expectativas de supervivencia muy diferentes. En pacientes asintomáticos con un número limitado de metástasis, pacientes asintomáticos con enfermedad extensa y en pacientes sintomáticos la mediana de supervivencia es de 18-24 meses, 18 meses y de 9-16 meses, respectivamente (1). En la actualidad, disponemos de dos alternativas de tratamiento en pacientes con CPRC diseminado cuando progresan a la supresión androgénica: a) segundas maniobras hormonales, entre las que se incluyen los tratamientos hormonales clásicos y los nuevos agentes, entre los que destaca la combinación de abiraterona/prednisona; y b) quimioterapia con esquemas basados en docetaxel.

Los tratamientos hormonales clásicos de 2ª línea como estrógenos, corticoides, ketoconazol o antiandrógenos a dosis altas han demostrado una actividad limitada con un porcentaje variable de respuestas por PSA (del 20 al 80 %), en general, de corta duración (entre 4-8 meses). Ninguno de estos tratamientos ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con CPRC avanzado (2). El papel de estas terapias hormonales se ha limitado a pacientes asintomáticos, con tumores de lenta evolución, sin evidencia de factores de mal pronóstico (metástasis viscerales), o bien en pacientes frágiles no candidatos a tratamiento quimioterápico por edad avanzada, presencia de comorbilidades importantes o deterioro del estado general. Por el contrario, en pacientes sintomáticos, con enfermedad visceral y/o enfermedad rápidamente progresiva, los esquemas de quimioterapia con docetaxel se han considerado el tratamiento de referencia.

Acetato de abiraterona es un inhibidor del citocromo P450 c17 (CYP17) que es una enzima clave en la

síntesis extragonadal de andrógenos. Los resultados del estudio fase III COU-AA-302, en el que se demuestra el beneficio de abiraterona en pacientes con CPRC no tratados previamente con quimioterapia, ha determinado un cambio significativo en la estrategia inicial de tratamiento en el CPRC. En este estudio, 1.088 pacientes con CPRC metastásico con ECOG 0-1, asintomáticos o mínimamente sintomáticos (escala de dolor < 4 y que no requerían tratamiento analgésico con opiáceos), y sin evidencia de metástasis viscerales fueron aleatorizados a recibir abiraterona/prednisona o placebo/prednisona (3). Un 32 % de pacientes eran mayores de 75 años, el 52 % de tumores tenían un Gleason > 7 y la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hormonal era de 40 meses. El tratamiento con abiraterona demostró un beneficio significativo, tanto en la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) como en la supervivencia global, así como en los objetivos secundarios (tiempo hasta el inicio de tratamiento con opiáceos, intervalo hasta el tratamiento con quimioterapia, deterioro en el ECOG y tiempo en la progresión por PSA). Este beneficio se confirma en la reciente actualización presentada en febrero de 2013 tras producirse el 55 % de eventos y con una mediana de seguimiento de los pacientes de 27 meses (Tabla I) (4). El incremento en la supervivencia global en los pacientes tratados con abiraterona (35,3 vs. 30,1 meses, HR = 0,79, p = 0,015), se evidencia para los diferentes subgrupos de pacientes, aunque no alcanza la significación estadística predeterminada. En febrero de 2012, dado el beneficio demostrado en el brazo de tratamiento con abiraterona, se decidió abrir el ciego y permitir el tratamiento con abiraterona en el grupo de pacientes tratados con placebo. Este hecho sin duda condicionará las diferencias en la supervivencia entre los dos esquemas de tratamiento. Asimismo, abiraterona/prednisona ha demostrado un beneficio significativo tanto en el retraso en la progresión del dolor

TABLA I
RESULTADOS ESTUDIO FASE III COU-AA-302
-ABIRATERONA (AA)/PREDNISONA VS. PLACEBO (P)/
PREDNISONA- EN PACIENTES CON CPRC EN FASE
PREQUIMIOTERAPIA

Objetivo	AA (m)	P (m)	HR (95 % IC)	P
SLPr	16,5	8,3	0,53 (0,45-0,62)	< 0,0001
Supervivencia global	35,3	30,1	0,79 (0,66-0,96)	0,0151
Tiempo inicio opiáceos	NA	23,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Intervalo inicio quimioterapia	26,5	16,8	0,61 (0,51-0,72)	< 0,0001
Tiempo hasta deterioro ECOG	12,3	10,9	0,83 (0,72-0,94)	0,0052
Tiempo hasta progresión PSA	11,1	5,6	0,50 (0,43-0,58)	< 0,0001

m: meses; SLPr: supervivencia libre de progresión radiológica; NA: no alcanzada.

(26,7 vs. 18,4 meses; HR: 0,82, p = 0,049), como en el deterioro en la calidad de vida de los pacientes (12,7 vs. 8,3 meses; HR: 0,78, p = 0,003) (5). Respecto a los efectos adversos, únicamente la toxicidad hepática (grado 3-4 en el 8 % de pacientes tratados con abiraterona vs. 3 % en el grupo control) y los efectos mineral-corticoideos fueron superiores en los pacientes tratados con abiraterona respecto al grupo control.

Sipuleucel-T y radium-223 han demostrado también un beneficio significativo en los pacientes con CPRC no tratados previamente con quimioterapia. Sipuleucel-T es una vacuna originada de células mononucleares autólogas de sangre periférica enriquecida con células dendríticas marcadas con PA2024 (fosfatasa ácida prostática) y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos). En el estudio fase III IMPACT, sipuleucel-T demostró en pacientes con CPRC asintomáticos/mínimamente sintomáticos no tratados previamente con quimioterapia, un beneficio en la supervivencia de 4,1 meses comparado con placebo (25,8 vs. 21,7 meses) (6). Asimismo, radium-223 un nuevo isótopo radioactivo emisor de radiación alfa, ha demostrado un beneficio en el control sintomático y en la supervivencia en pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas, tanto en pacientes tratados con docetaxel como en pacientes que no recibieron quimioterapia previamente (7). En la actualidad, otros fármacos como enzalutamida, orteronel (TAK-700), ipilimumab y tasquinimod están siendo evaluados en la fase prequimioterapia.

En resumen, en los últimos años se han producido significativos avances en el tratamiento del CPRC, tanto en la fase previa a docetaxel como tras la progresión a quimioterapia. En los pacientes con CPRC asintomáticos/mínimamente sintomáticos no tratados con quimioterapia, abiraterona/prednisona se considera el tratamiento de elección con un máximo nivel de evidencia. Sin embargo, numerosas cuestiones permanecen abiertas. Por un lado, no se ha realizado la comparación directa entre docetaxel y abiraterona ni se ha definido si el tratamiento con abiraterona puede determinar la eficacia del tratamiento posterior con docetaxel, aunque algunos datos retrospectivos parecen sugerir la posibilidad de una resistencia cruzada entre ambos tratamientos (8). Por otro lado, el papel de abiraterona en pacientes sintomáticos y/o con metástasis viscerales en la fase prequimioterapia no está definido, aunque la actividad demostrada en esta población de pacientes tras quimioterapia, parece indicar que abiraterona puede ser una opción terapéutica adecuada en estos pacientes cuando el tratamiento con quimioterapia está contraindicado. Finalmente, la falta de marcadores predictivos que puedan ayudar a predecir la respuesta a un determinado tratamiento limita en gran manera la posibilidad de lograr avances más significativos en el tratamiento del CPRC (9).

BIBLIOGRAFÍA

- Carles J, Castellano D, Climent MA, et al. Castration-resistant metastatic prostate cancer: Current status and treatment possibilities. *Clin Trans Oncol* 2012;14:169-76.
- Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent prostate cancer. *Urology* 2003;62(Supl. 6):87-94.
- Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al. Updated interim analysis of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl. 6): abstr. 5.
- Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1193-9.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
- Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumor activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: Clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012;23:2943-7.
- Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:549-59.

Reproducibilidad de los resultados con vinflunina en cáncer urotelial en varios países europeos

I. CHIRIVELLA GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Vinflunina es un alcaloide de la vinca aprobado en Europa por la EMA para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado que han progresado a tratamiento basado en platinos. Como otros inhibidores de tubulina, vinflunina previene el ensamblaje de los microtúbulos durante la mitosis e induce la apoptosis; la principal diferencia es su gran afinidad por los microtúbulos más que sobre la tubulina axonal, por lo que la neurotoxicidad es menor y esto permite concentraciones mayores de vinflunina en el plasma.

El *ensayo fase III aleatorizado* de 2ª línea en pacientes con carcinoma urotelial avanzado en progresión a cisplatino comparó vinflunina con el mejor tratamiento de soporte. Un total de 370 pacientes fueron incluidos y vinflunina mostró ser superior al brazo control en supervivencia global en el grupo de pacientes con intención de tratar (6,9 meses *vs.* 4,6 meses), sin embargo no se alcanzó la significación estadística (HR 0,88; 95 % CI, 0,69-1,12; $p = 0,287$). El resto de los parámetros favorecían a vinflunina tanto clínica como estadísticamente: supervivencia global en el grupo de pacientes por protocolo (6,9 *vs.* 4,3 meses: $p = 0,04$), respuesta global (16 % *vs.* 0 %: $p = 0,0063$), tasa de control de la enfermedad (41,1 % *vs.* 24,8 %: $p = 0,0024$), y mediana de tiempo a la progresión (3,0 meses *vs.* 1,5 meses: $p = 0,0012$). La duración de las respuestas objetivas fue de 7,4 meses (95 % CI 4,5 a 17,0 meses) en los pacientes con una mediana de supervivencia con vinflunina comparado con el mejor tratamiento de soporte en el grupo por intención de tratar (6,9 meses *vs.* 4,6 meses) y con aumento estadísticamente significativo en la población elegible (6,9 *vs.* 4,3 meses; HR 0,78; 95 % CI 0,61-0,96; $p = 0,00227$).

Debido al fallo en demostrar el objetivo principal del ensayo (supervivencia en el grupo por intención de tratar) no se ha presentado en la FDA para su aprobación por lo que no se utiliza en los Estados Unidos de América.

En Europa desde septiembre de 2009 tras su aprobación por la EMA se está utilizando de forma habitual en el tratamiento de 2ª línea tras el fallo a platinos. En ECCO 2013 se presentaron los datos de vinflunina en la práctica clínica diaria de Francia, Alemania y España, por lo que vamos a analizar los resultados de vinflunina en estos países europeos (Tabla I).

Se presentaron los datos del *grupo francés* con 134 pacientes de 20 centros. La mediana de edad fue de 65,3 años. PS 0 25 %, PS 1 46,3 % y PS 2 33,1 %. Un 56,7 % presentaban metástasis en pulmón y en hígado. El 88,1 % de los pacientes presentaban una creatinina mayor de 40 ml/min y casi un 10 % por debajo de esta cifra. La toxicidad grado 3-4 de fiebre en neutropenia fue de 3 %, astenia/fatiga 20,9 %, estreñimiento 8,2 % y dolor abdominal 3 %. Obtuvieron RC 5,2 %, RP 17,2 % y EE 28,4 %. Un 50,7 % obtuvieron beneficio clínico. La mediana de ciclos administrados fue de 5 (1-23). La mediana de tiempo a la progresión de 4,2 meses y la supervivencia de 8,2 meses.

El *grupo alemán* incluyó 77 pacientes de 39 centros. La mediana de edad fue de 65 años. No se presentaron características de los pacientes. La toxicidad grado 3-4 de fiebre en neutropenia fue de 2,6 %, fatiga un 1,3 % y estreñimiento 5,2 %. Una tasa 53,2 % respecto al control de la enfermedad. La mediana de ciclos administrados fue de 4,7. La mediana de tiempo a la progresión de 2,8 meses y la supervivencia de 7,7 meses.

En el *grupo español* con 66 pacientes de 9 centros, la mediana de edad fue de 67 años. PS 0 21 %, PS 1 40 % y PS 2 5 %. Un 26 % presentaban metástasis en pulmón y 17 % en hígado. La mediana de aclaramiento de creatinina fue de 50 ml/min. La toxicidad grado 3-4 de neutropenia fue 9 %, estreñimiento 6 %, náuseas/vómitos 6 % y dolor abdominal 6 %. Obtuvieron RC 1,5 %, RP 25,8 % y EE 42,4 %. La mediana de tiempo a la progresión de 3,9 meses y la supervivencia de 10,64 meses.

En resumen, el número de pacientes incluido en cada uno de los grupos de Francia, Alemania y España fue de 134, 77 y 45, respectivamente. Con una mediana de edad de 66, 67 y 68 años. Respecto al PS sí se encuentran diferencias en relación al estudio de registro ya que en este los pacientes incluidos presentaban PS 0 28,5 %, PS 1 71,5 % y PS 2 no estaban incluidos. En los datos presentados en la experiencia real en el grupo francés un 28 % tenían PS 2 y en el español un 11 %. En la experiencia real los pacientes tratados tenían menos metástasis viscerales, en el estudio de registro un 73,9 %

respecto al 57 % del grupo francés, y 40 % de metástasis pulmonares y 22 % de hepáticas en el grupo español. La supervivencia fue de 6,9 meses en el estudio pivotal, 8 meses en el grupo francés y alemán y casi 11 meses en el grupo español (Fig. 1).

Estos estudios confirman que los datos del estudio pivotal son trasladables a la población general y que la utilización de vinflunina en la práctica clínica habitual, incluso con factores pronósticos más desfavorables, beneficia a los pacientes con carcinoma urotelial avanzado tras el fallo de platinos.

TABLA I
EXPERIENCIA DE VINFLUNINA EN LA VIDA REAL EN PAÍSES EUROPEOS

	<i>Spanish experince ASCO'13 Retrospective study (1)</i>	<i>French experience ECCO'13 Retrospective study (2)</i>	<i>German experience ECCO'13 Prospective study (3)</i>
Nb of centres and patients	7 centres 45 patients	20 centres 134 patients	39 centres 77 patients
Median age	68 years	66 years	67 years
ECOG PS	0: 16 % 1: 73 % ≥ 2: 11 %	0: 25 % 1: 46 % ≥ 2: 28 %	Median Karnofsky PS: 80
Mean creatinine clearance	59 ml/min	51 ml/min	NR
Visceral metastases	Lung: 40 % Liver: 22 %	Visceral metastases: 57 %	Visceral metastases: 60 %
Nb of cycles	Median: 5 [1-23]	Median: 5 [1-18]	Average: 4.7 one third > 6 cy
Grade 3-4 toxicity	Neutropenia: 13 %	Neutropenia: 17 % Anemia: 8 %	Leuco/neutropenia: 17 %/1 % Neutropenic infections: 3 % Anemia: 7 % Thrombocytopenia: 1 %
	Constipation: 9 % Abdominal pain: 9 % Nausea/vomiting: 6 %	Constipation: 8 % Asthenia/fatigue: 21 %	Constipation: 5 % Fatigue: 1 % Nausea/vomiting: 3 %/3 % Elevated lever enzymes: 5 %

(1) Chirivella et al., ECCO 2013; (2) Di Palma M., et al ECCO 2013; (3) Hegele A., et al ECCO 2013.

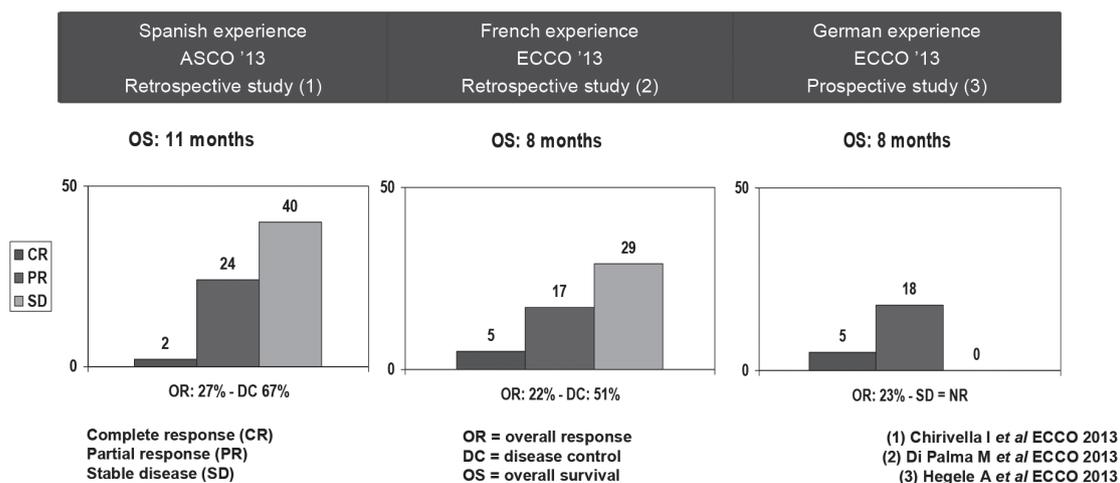


Fig. 1. Datos de supervivencia y respuestas con vinflunina en la vida real en países europeos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-61.
2. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(6):1466-72.
3. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850-5.
4. Médioni J, Guillot A, Spaeth D, et al. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for an advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of the CURVE study. Presented at European Cancer Congress 2013, Amsterdam. The Netherlands. Abstract 2714.
5. Hegele A, De Geeter P, Goebell P, et al. Vinflunine in routine practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma in Germany. Presented at European Cancer Congress 2013, Amsterdam. The Netherlands. Abstract 2780.
6. Chirivella I, Grande E, López-Criado P, et al. Vinflunine (VFL) as second-line chemotherapy for patients with transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU): A multicenter retrospective study. Presented at European Cancer Congress 2013, Amsterdam. The Netherlands. Abstract 2788.

Papel de la quimioterapia tras la progresión a docetaxel en el paciente con cáncer de próstata metastásico

J. CARLES GALCERÁN

Departamento de Oncología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

En los últimos diez años la quimioterapia ha sido la piedra angular en el tratamiento del paciente con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). En el año 2004 docetaxel demostró que podíamos mejorar la supervivencia global de nuestros pacientes (1,2). Desde entonces se han realizado múltiples estudios con fármacos asociados a docetaxel frente a docetaxel en monoterapia. A pesar de que se han incluido más de 10.000 enfermos en estos ensayos clínicos de combinación y nos hemos gastado muchos millones de euros, ninguno ha sido capaz de demostrar una mejoría franca frente a la opción de monoterapia.

Recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo de acción de los taxanos. En la actualidad se sabe que el mecanismo de acción de los taxanos en el CPRC es pleiotrópico. El receptor del andrógeno es una diana fundamental en cáncer de próstata hormonosensible, así como, en la enfermedad resistente a la castración. Generalmente, la actividad de los taxanos se ha relacionado con su capacidad de modular los microtúbulos (3), no obstante, en los últimos años, se han descrito nuevas actividades relacionadas con el receptor de andrógenos (RA). Los taxanos puede disminuir el número de RA expresado en células tumorales prostáticas. Un estudio reciente demostró que de todos los taxanos, y especialmente cabazitaxel, era el que podía disminuir en mayor porcentaje el desplazamiento de RA al núcleo, siendo su mecanismo similar a la enzalutamida y al acetato de abiraterona (4). Basándonos en estas observaciones podemos afirmar que los taxanos (fundamentalmente docetaxel y cabazitaxel) pueden actuar mediante tres mecanismos sobre las células tumorales prostáticas: despolarizando los microtúbulos, inhibiendo la translocación del RA al núcleo y, por último, regulando diversos cofactores reguladores implicados en la regulación de la señalización de transducción (5).

Tal como se ha mencionado el cabazitaxel ha demostrado actividad en la segunda línea del CPRC. Este estudio (6) (ensayo TROPIC) fue reportado por primera vez en 2010 y en él, cabazitaxel demostró que podríamos mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión (PFS) comparado con mitoxantrone en enfermos que habían sido tratados y habían progresado a una quimioterapia basada en docetaxel. Los autores reportaron una mediana de supervivencia de 15,1 vs. 12,7 meses y una mediana de PFS de 2,8 vs. 1,4 meses, respectivamente. Las principales toxicidades reportadas fueron la toxicidad hematológica y la diarrea. Recientemente, se han publicado los resultados con un seguimiento medio de 2 años que confirman los resultados preliminares (7).

Sin embargo, desde 2010 una plétora de nuevos tratamientos se ha incorporado en el tratamiento de segunda línea tras progresión a la primera línea de quimioterapia. Estas drogas incluyen agentes dirigidos al hueso como el radio 223 o agentes dirigidos contra el RA como la enzalutamida y el acetato de abiraterona.

El principal problema es cómo decidir qué pacientes se beneficiarán de uno o de otro tratamiento. Existe un consenso dentro de la comunidad oncológica que aquellos pacientes con enfermedad muy agresiva se benefician de recibir quimioterapia. Sin embargo el número creciente de terapias aprobadas y experimentales en desarrollo en esta enfermedad plantea muchas preguntas difíciles de contestar. Esto es debido a que es difícil comparar los datos clínicos de los distintos ensayos clínicos. Por otro lado, es bien sabido que el cáncer de la próstata es una enfermedad heterogénea, y en un mismo enfermo pueden coexistir distintos clones celulares y con distinta agresividad. Por lo tanto es muy importante definir qué subgrupos de pacientes se benefician más de cada una de estas nuevas terapias.

Así pues, ¿podemos identificar a estos pacientes? y, ¿cuándo comenzar una segunda línea tratamiento?

Los pacientes que progresan a la quimioterapia de docetaxel pueden ser clasificados como de pronóstico bueno, intermedio y malo según el tipo de progresión (8). Aquellos pacientes que progresan solamente por criterios basados en el PSA tienen generalmente un buen pronóstico sin embargo, aquellos pacientes en los que la progresión viene definida por un aumento del dolor y/o por criterios radiológicos, generalmente tienen una enfermedad más agresiva y necesitan comenzar un nuevo tratamiento con relativa premura.

Desde nuestro punto de vista podemos clasificar a los pacientes según diversos factores pronósticos relacionados con: la condición del paciente, a las características del tumor, en relación a la progresión bioquímica o bien relacionada con los tratamientos anteriores.

Así, aquellos pacientes que progresen de forma temprana al docetaxel o desarrollen metástasis viscerales habitualmente, se aconseja que se traten con cabazitaxel (9). Otros autores recomiendan que aquellos enfermos con una respuesta corta a la primera línea hormonal o con un Gleason superior a 7 deben ser tratados con quimioterapia (10). Así mismo, pacientes con una carga tumoral importante o con una progresión radiológica importante del tumor son los que más se benefician del tratamiento de quimioterapia (11). Otros factores pronósticos tales como PSADT o dolor no se han evaluado en estos ensayos clínicos.

En el futuro, la identificación de diversos subtipos moleculares de CRPC así como el empleo de biomarcadores deben permitirnos seleccionar y optimizar estos tratamientos e individualizarlos para cada uno de nuestros enfermos. Hasta entonces la mejor forma para que los enfermos afectados de un CRPC se beneficien de estos tratamientos es que puedan recibirlos todos de una forma secuencial y conseguir las ventajas de cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
3. Mohan R, Katrukha EA, Doodhi H, et al. End-binding proteins sensitize microtubules to the action of microtubule-targeting agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):8900-5.
4. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, et al. Effects on androgen receptor nuclear import by docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, and enzalutamide: Potential mechanism for cross-resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.): abstr. 5064.
5. Thadani-Mulero M, Nanus DM, Giannakakou. Androgen receptor on the move: Boarding the microtubule expressway to the nucleus. *Cancer Res* 2012;72:4611-5.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
7. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24(9):2402-8.
8. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-11.
9. Gallardo E, Arranz JA, Maroto JP, et al. Expert opinion on chemotherapy use in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(2):357-67.
10. Azria D, Massard C, Tosi D, et al. An ambiperspective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl. 5);abst. 149.
11. Sonpavde G, Pond Gr, Berry WR, et al. The association between radiographic response and overall survival in men with metastatic castration resistant prostate cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011;17:3963-71.

What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI?

E. CALVO ALLER, A. RAVAUD, J. BELLMUNT

Servicio de Oncología Médica. Hospital Madrid Norte Sanchinarro. Madrid

Sequential treatment with targeted therapies is the current standard of care for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Most patients are initially treated with a first-line vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI), but, a small percentage of them with poor prognostic characteristics might benefit from therapy with the mTOR inhibitor, temsirolimus, the only drug with demonstrated prolongation of overall survival in this setting. Nevertheless, these patients will eventually develop resistance and subsequent disease progression. Patients with mRCC whose disease progresses during initial VEGFr-TKI therapy may continue treatment with a different VEGFr-TKI or they may switch to treatment with another mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor which has a different mechanism of action, everolimus. Based on positive results

of the phase III RECORD-1 trial, clinical guidelines in the United States and Europe recommend use of everolimus in patients with VEGFr-TKI-refractory mRCC. Positive results of the phase III AXIS trial led to recent approval in the United States of the VEGFr-TKI axitinib for use in patients with mRCC who failed one previous therapy. VEGFr-TKIs and mTOR inhibitors have distinct clinical effects with differing safety profiles, but to date, no head-to-head comparisons in the post-VEGFr-TKI second-line setting are available. This review will discuss the available direct and indirect data on the use of mTOR inhibitors in this indication and the multiple factors that should be considered when selecting a second-line therapy for patients with VEGFr-TKI-refractory mRCC, including evidence-based guidelines, efficacy, safety, patient profile, and day-to-day quality of life of the patient.

Pazopanib, una opción para el tratamiento en primera línea del paciente con carcinoma de células renales metastásico

A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Complejo Universitario de León. León

En los últimos años ha habido una auténtica revolución en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico, gracias a un mayor conocimiento de la biología molecular, con un énfasis en la angiogénesis tumoral como diana terapéutica, base del desarrollo de los fármacos inhibidores tirosina quinasa, entre los que se encuentra el pazopanib, un inhibidor múltiple tirosina quinasa de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR- α y β , FGFR-1 y 3 y c-Kit, que también tiene actividad frente al receptor de la interleukina-2, frente a la quinasa inducible de células T (ITK), proteína tirosina quinasa específica de leucocitos (Lck) y del receptor de la tirosina quinasa de glicoproteínas de transmembrana (c-FMS). La inhibición de estas dianas permite a pazopanib desarrollar un efecto antiangiogénico.

DESARROLLO CLÍNICO

El desarrollo clínico de pazopanib comenzó con el fase I (1) que consideró la dosis óptima de 800 mg/día. En el fase II (2) (VEG102616) se obtuvo una tasa de respuestas del 35 % y una SLP de 11,9 meses. El estudio pivotal fase III (3) comparado con placebo se obtuvo una tasa de respuestas del 30 % y una SLP de 9,2 meses, siendo de 11,1 meses en pacientes sin tratamiento previo y 7,4 meses en los que habían recibido previamente citoquinas. La FDA lo aprobó en octubre de 2009 y en abril de 2010, la EMA emitió la aprobación condicional del mismo. En las guías NCCN (v2.2010) se añadió como categoría 1 en 1ª línea. En febrero de 2011 el NICE dio su opinión positiva y en España obtuvo la autorización para su comercialización el 1 de abril de 2011. En ASCO de 2012, el Dr. Escudier presentó los resultados del estudio PISCES de preferencia del paciente entre sunitinib y pazopanib (4), siendo estos favorables a pazopanib no solo en la preferencia del paciente en cuanto a tole-

abilidad y calidad de vida sino también la del médico (Fig. 1). Posteriormente en la ESMO de 2012, el Dr. Motzer presentó los resultados del estudio COMPARZ, de pazopanib *versus* sunitinib en 1ª línea de carcinoma de células renales metastásico (5), logrando pazopanib el objetivo primario de no inferioridad frente a sunitinib con respecto a la SLP (Fig. 2). La SG de ambos fármacos fue similar de casi 30 meses. En cuanto a los cuestionarios de calidad de vida (Fig. 3), estos, al igual que en el estudio PISCES, fueron muy favorables para pazopanib. En marzo de 2013 la EMA dio su autorización a la aprobación definitiva en base a los datos del estudio COMPARZ. El 22 de agosto de 2013, se publicó en la *NEJM* este estudio, siendo la conclusión del Dr. Motzer que ambos tienen similar eficacia pero el perfil de seguridad y calidad de vida favorecen a pazopanib.

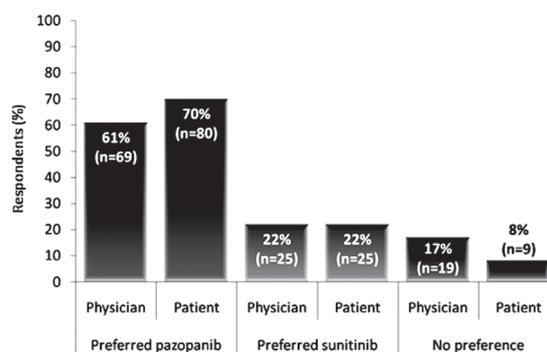
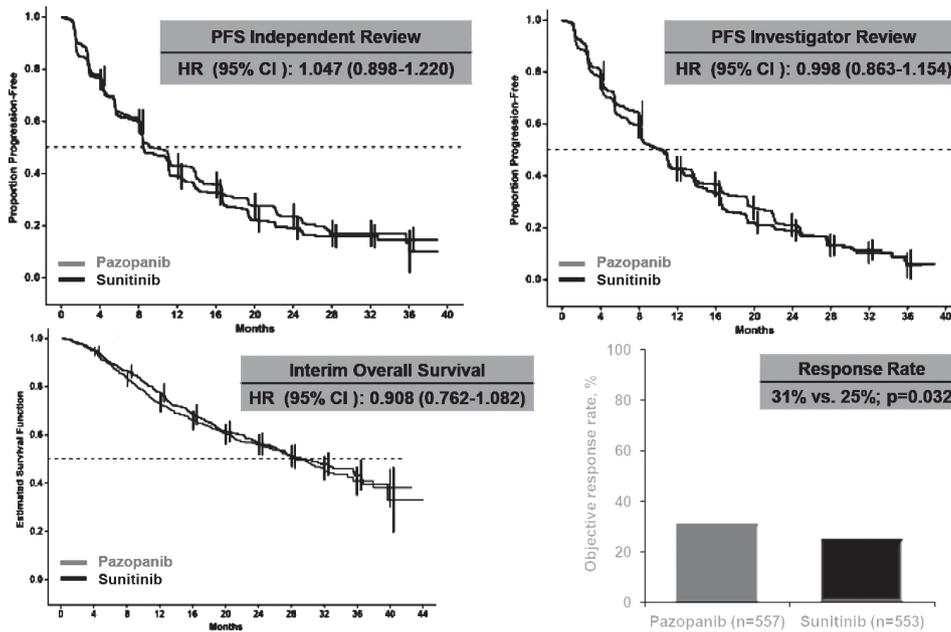


Fig. 1. Preferencia del médico y paciente.

DATOS DE PAZOPANIB EN LA VIDA REAL PRESENTADOS EN ESMO 2013

—La Dra. Galvis presentó como póster, los resultados de un análisis retrospectivo a 6 años (2006-2012)



1. Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

Fig. 2. From an efficacy perspective, we can confidently say that pazopanib is no worse than sunitinib.

Instrument	Domain Description	Treatment difference : mean change from baseline ²	P-value
FACIT-F	Fatigue/Total score	2.32	<0.001
FKSI-19	Kidney Symptom Index/Total score	1.41	0.018
	Physical	0.78	0.027
	Emotional	0.05	0.409
	Treatment Side Effects	0.31	0.033
	Functional Well Being	0.31	0.098
Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire (CTSQ)	Expectations of Therapy	1.41	0.284
	Feelings about Side Effects	8.50	<0.001
	Satisfaction with Therapy	3.21	<0.001
Supplementary Quality of Life Questionnaire (SQLQ)	Worst mouth/throat soreness	0.505	<0.0001
	Worst foot soreness	0.204	0.0016
	Worst hand soreness	0.267	0.0008
	Limitations due to mouth/throat soreness	0.94	<0.001
	Limitations due to foot soreness	0.65	0.014

¹Pre-specified analysis. HRQoL changes in mean scores over time were analyzed with a repeated measures analysis of covariance (ANCOVA).

²**Black Font:** favors pazopanib. **White Font:** favors sunitinib. P-value <0.05 is statistically significant

Fig. 3. Quality of life results (first 6 months)¹.

de pacientes de la vida real tratados con pazopanib en un centro de referencia en Manchester. Fueron 104 pacientes (el 23 % de 75 años o más), la mayoría con importante comorbilidad y de pronóstico intermedio, cuya tolerabilidad, SLP y SG concluyen que fue similar a la de los ensayos clínicos.

—El Dr. Matrana presentó como póster, los resultados de pacientes no seleccionados tratados con pazopanib en

el MD Anderson Cancer Centre. De 100 pacientes, se analizaron 88 con célula clara, la mayoría de pronóstico intermedio, obteniendo un 81 % de respuestas objetivas (1 RC + 23 RP + 43 EE). La mediana de SLP fue de 13,7 meses y la mediana de SG de 29,1 meses. Solo el 10 % discontinuaron el tratamiento por toxicidad. Concluyen que en este análisis retrospectivo, pazopanib demuestra relevante actividad clínica en una población real no seleccionada.

EXPERIENCIA PERSONAL CON PAZOPANIB

Mi experiencia se limita, actualmente, a 26 pacientes tratados en indicación, cuyos datos se comentan durante mi exposición en el Simposio, pero globalmente mi percepción es similar a lo anteriormente expuesto en los ensayos y análisis retrospectivos de que la eficacia es similar pero el cumplimiento terapéutico es mucho mayor en base a su distinto perfil de toxicidad que le hace ser mejor tolerado. Destacar que la tan temida toxicidad hepática, en mi caso, se limita a 2 pacientes y que sí es habitual la diarrea, bien manejada en unos casos con loperamida y en otros bajando la dosis, pero en ningún caso me ha obligado a discontinuar el tratamiento. También quiero mencionar que en ASCO 2013 fue aceptado como abstract una comunicación donde se recogió la experiencia en la práctica clínica diaria con pazopanib en distintas líneas de tratamiento del carcinoma renal metastásico en 31 centros españoles (6).

ESTUDIO PRINCIPAL

Actualmente se está llevando a cabo a nivel internacional un estudio observacional, prospectivo, para evaluar a largo plazo, datos de efectividad y de seguridad en pacientes tratados con pazopanib en 1ª línea de cáncer de células renales metastásico (7). Destacar que se realiza un cuestionario de calidad de vida a los pacientes

cada 3 meses. En España participamos varios centros, habiendo reclutado actualmente más de 60 pacientes, lo que nos sitúa en los máximos reclutadores y todavía se va a abrir este estudio a más centros. Se espera que finalice el reclutamiento el próximo año, con más de 500 pacientes; posteriormente veremos si los resultados en el mundo real se equiparán a los vistos en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurwitz, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4220-7.
2. Hutson, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell cancer. *J. Clin. Oncol* 2010;28:475-80.
3. Sternberg, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
4. Escudier et al. Patient preference between pazopanib and sunitinib: results of a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with metastatic renal cell carcinoma (PISCES Study – NCT 01064310). ASCO 2012.
5. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl J Med* 2013;369:722-31.
6. Rodríguez A, et al. Pazopanib in metastatic renal carcinoma: Experience of 31 centers in Spain in first, second, third, or subsequent lines in daily clinical practice. *J Clin. Oncol* 2013;31(Supl.): abstr. e15609.
7. Observational study of real world effectiveness data and safety in patients receiving pazopanib with advanced or metastatic renal cell carcinoma (PRINCIPAL). NCT01649778.

Cetuximab: asentando la mejor supervivencia en cáncer de colon

R. VERA GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Solo un 10-20 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) presentan enfermedad potencialmente curable en el momento del diagnóstico; en la mayoría de estos pacientes la enfermedad es incurable y el tratamiento es paliativo (1). El objetivo en estos casos es conseguir un aumento en supervivencia, el control de los síntomas y mejorar su calidad de vida. En estos pacientes va a ser muy importante la correcta elección de la estrategia de tratamiento.

Hasta hace menos de una década, los planteamientos terapéuticos comunes en pacientes con CCRm eran combinaciones de 5-Fu/LV con irinotecán o con oxaliplatino ya que con estas combinaciones se había demostrado una mejor tasa de respuesta, una mejor supervivencia libre de progresión y mejor supervivencia global en comparación con los regímenes de 5-Fu/LV. Con estas pautas obteníamos unas supervivencias libres de progresión de aproximadamente 6-9 meses con medianas de supervivencia global de hasta 20 meses. Con la aparición en los últimos años de la denominada terapia biológica o dirigida, estos resultados han mejorado de forma importante cuando los comparamos con los tratamientos basados únicamente en quimioterapia y han hecho que haya un beneficio, tanto en la tasa de respuesta, como en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Por otra parte también se ha conseguido que pacientes con enfermedad hepática no resecable de inicio, y por lo tanto sin posibilidades de curación, hayan podido ser resecados con el consiguiente beneficio tanto en la tasa de curación como en la supervivencia global (2).

Vamos a ver en este contexto de CCRm cuál es el valor del tratamiento con cetuximab. La combinación de cetuximab con quimioterapia se ha evaluado en primera línea en dos grandes estudios aleatorizados frente a quimioterapia estándar: por una parte en el estudio CRYSTAL usando el esquema de quimioterapia FOL-

FIRI con/sin cetuximab; y por otra parte, en el estudio OPUS que usa el esquema FOLFOX.

El estudio CRYSTAL es un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico que compara la administración de cetuximab combinado con FOLFIRI vs. FOLFIRI solo en el tratamiento de primera línea de pacientes de con CCRm. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y como objetivos secundarios: la supervivencia global, la tasa de respuesta y la seguridad. Con una determinación del KRAS en prácticamente el 90 % de los pacientes, se demostró que para la población KRAS nativa, la asociación de cetuximab más FOLFIRI se asociaba a una reducción del 30 % en el riesgo de progresión, con una SLP de 9,9 vs. 8,4 meses en el brazo de FOLFIRI (HR: 0,70; $p = 0,0012$) (3). En cuanto a supervivencia global el añadir cetuximab a FOLFIRI proporciona una reducción del 20 % del riesgo de muerte con una supervivencia global de 23,5 vs. 20 meses en el brazo únicamente de quimioterapia (HR: 0,80; $p = 0,0093$). Este fue el primer estudio en el que se vio una mejoría en la supervivencia global al asociar un esquema de quimioterapia estándar tipo FOLFIRI a un anticuerpo monoclonal en CCRm. En cuanto a la tasa de respuestas en este grupo de pacientes con KRAS nativo, se obtuvo una tasa del 57 % para el grupo de pacientes de tratamiento en combinación vs. 40 % en el brazo de quimioterapia sola ($p = 0,001$). En resumen, el estudio CRYSTAL nos muestra que la adición de cetuximab a FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con CCRm y con KRAS nativo mejora significativamente tanto la supervivencia libre de progresión como la tasa de respuesta y la supervivencia global.

En cuanto al estudio OPUS, se trata de un estudio aleatorizado fase II para pacientes con CCRm, en el que los pacientes se aleatorizaban para recibir quimioterapia en primera línea según esquema FOLFOX-4 con o sin cetuximab. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta y como objetivos secundarios se incluyeron

la SLP, la supervivencia global, la tasa de resección R0 tras cirugía hepática y la seguridad. Al igual que en el estudio CRYSTAL, se realizó un análisis retrospectivo de los datos tras conocerse los hallazgos relativos a la mutación del gen KRAS (análisis del 93 % de la muestra).

En cuanto al objetivo principal del estudio, tasa de respuesta, vemos que los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia sola presentaron un 34 % de respuestas frente al 57 % de respuestas en los pacientes que recibieron la combinación ($p = 0,0027$). Por otra parte, la combinación de cetuximab más FOLFOX se asoció a un 43 % de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad (SLP: 8,3 vs. 7,2 m con HR: 0,57 y $p = 0,0064$). En cuanto a la supervivencia global, hubo un beneficio en términos absolutos de 4 meses en el brazo tratado con cetuximab más FOLFOX, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (22,8 vs. 18,5 m; HR: 0,86; $p = 0,338$) (4).

Con los resultados de ambos estudios, y analizando la población con KRAS nativo, se realizó un metaanálisis utilizando las principales variables de eficacia de ambos ensayos, supervivencia libre de progresión en el estudio CRYSTAL, tasa de respuesta en el estudio OPUS y la supervivencia global en ambos. Este análisis se realizó con datos de 845 pacientes con tumores KRAS nativo. Los resultados nos muestran que la adición de cetuximab a quimioterapia incrementa significativamente tanto la supervivencia global, como la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta, cuando lo comparamos con la administración de tratamiento de quimioterapia de forma aislada (5).

En base a los resultados del estudio de Tournigand, considerábamos que, en el tratamiento del CCRm, para conseguir la mayor supervivencia, era más importante la posibilidad de administrar los diferentes quimioterápicos que la secuencia de la administración de los mismos (6). Es posible que este paradigma no lo podamos mantener cuando nos referimos a los anticuerpos monoclonales. Este año, en el Congreso Americano de Oncología (ASCO), se ha presentado el estudio FIRE 3, el primer estudio fase III *head to head* entre cetuximab y bevacizumab. Se trata de un estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, diseñado para comparar la eficacia de cetuximab junto con FOLFIRI frente al mismo esquema de quimioterapia con bevacizumab en primera línea de pacientes con CCRm con KRAS nativo. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta (RECIST: 1,0 por investigador) y como objetivos secundarios, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, el tiempo hasta el fallo de la primera línea de tratamiento, la respuesta tumoral temprana, la respuesta profunda, la tasa de resección secundaria de metástasis hepáticas y los datos de seguridad. En cuanto al objetivo principal del estudio y en la población ITT, los pacientes con KRAS nativo presentan una diferencia en la tasa de respuesta a favor del brazo que recibe quimioterapia con

cetuximab del 62 vs. 57 %, aunque esta no llega a ser estadísticamente significativa. Si analizamos la respuesta en el grupo de pacientes que fueron evaluables para respuesta sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo que recibió el esquema de cetuximab con quimioterapia, siendo esta del 72,2 frente al 63,1 % ($p = 0,017$). En cuanto a la supervivencia libre de progresión, los datos son iguales en los 2 brazos (10,3 vs. 10,4 meses). Lo más llamativo de este estudio han sido los datos que se presentan de supervivencia global, en los que vemos que hay un incremento en supervivencia en el brazo de los pacientes que reciben FOLFIRI más cetuximab frente a los pacientes en el brazo que recibió FOLFIRI con bevacizumab (28,8 vs. 25 meses; HR: 0,7; $p = 0,0164$). Se han analizado los datos de segundas líneas con el fin de valorar el posible impacto que han podido tener en este beneficio en supervivencias aunque, con los datos que tenemos hasta la actualidad, no se evidencian diferencias relevantes en las tasas de *cross-over* entre los brazos de tratamiento (7).

En este momento es el único estudio publicado en el que se analiza esta estrategia y posiblemente, en el curso de 2014, tengamos datos del estudio del CALGB-C80405 que nos puedan aportar más información sobre la mejor estrategia en estos pacientes.

En definitiva podemos decir que la adición de cetuximab a quimioterapia en primera línea en pacientes con CCRm y ausencia de mutación de KRAS se relaciona con un incremento de la SLP, de la tasa de respuestas y de la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med* 2003;187:815-22.
2. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruemberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: Recommendations form an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20:985-92.
3. Van Cutsem E, Kohne C-H, Lang I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
4. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
5. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Addition of Cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the Crystal and OPUS randomized clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-75.
6. Tournigand C, André T, Achille T, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
7. Heinemann V, Fischer Von WL, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.): abstr LBA3506.

Cetuximab: asentando la mejor supervivencia en cáncer de cabeza y cuello

B. CASTELO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

En la década de los 70 comenzó a introducirse la quimioterapia (QT) como una herramienta más en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados. Muchos fueron los fármacos que bien solos o en combinación se sumaron a las opciones terapéuticas con el fin de incrementar la supervivencia de estos pacientes. Se observó además que la radioterapia (RT) y la QT tenían un sinergismo cuando se administraban simultáneamente consiguiendo una mayor reducción de la masa tumoral, disminuyendo la reparación del daño subletal producido por la RT, la aparición de micrometástasis, etc. Desde mediados de los 80, la combinación de cisplatino-5-FU, conocido como esquema Al-Sarraf, se extendió y, asociado a la RT, ha sido considerado estándar de tratamiento durante casi dos décadas (1). Ya en el nuevo siglo, Pignon y cols., en un metaanálisis de 63 ensayos, ponen de manifiesto que ni la QT en adyuvancia ni en inducción demuestra un beneficio significativo en supervivencia, pero sí lo tiene la QT en concomitancia con la RT (2).

El problema del uso de cisplatino como agente quimioterápico de elección viene acompañado por un perfil de toxicidad sustancial. Es neuro y ototóxico, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y, a las dosis empleadas en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, induce deshidratación y vómitos importantes. Ello explica que el cumplimiento del estándar de tratamiento concomitante RT-QT no se pueda llevar a cabo en buena parte de los casos.

Y en este sentido, los agentes diana han supuesto un antes y un después también en el tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello. El único anticuerpo monoclonal con indicación para el tratamiento de estos tumores es cetuximab. Entre sus mecanismos de acción destacan su unión específica al receptor del factor de crecimiento epidérmico, que se sobreexpresa en el 80 % de las células tumorales. Su unión competitiva promueve la inter-

nalización y degradación del receptor desencadenando apoptosis celular e inhibición de la angiogénesis. Su particular patrón de glicosilación, único entre los anticuerpos monoclonales, es capaz de activar el complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, fundamentales para una reducción temprana del tumor (3,4). En 2006, Bonner y cols. presentan una eficaz alternativa sinérgica con la RT y sin los inconvenientes de cisplatino. Su fase III demostró que la combinación de RT (estándar en el momento del estudio) con cetuximab aumentaba significativamente el control locorregional de la enfermedad localmente avanzada en 9,5 meses. En 2010, una segunda actualización ratifica los resultados de eficacia obtenidos (Fig. 1). Añadir una dosis semanal de cetuximab al tratamiento con RT, durante 8 semanas, proporciona un aumento de la supervivencia global de 19,7 meses, independientemente de la localización del tumor primario. Además, casi la mitad de los pacientes siguen vivos a los 5 años (5, Fig. 1). Esta combinación que mantiene la calidad de vida, a la que el paciente se adhiere más fácilmente y que asegura el cumplimiento terapéutico, se convierte en un nuevo estándar de tratamiento, recomendado en las guías NCCN y por ESMO. En un subanálisis de 171 pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe, Bonner y cols. presentan una mayor tasa de preservación laríngea en aquellos a los que se les ha añadido cetuximab. Recientemente, el estudio TREMP-LIN ha confirmado que cetuximab añadido a RT ofrece similares tasas de preservación de órgano respecto a la RT con cisplatino tras terapia de inducción con docetaxel, 5-FU y cisplatino. El cumplimiento de tratamiento fue mayor en el brazo con cetuximab; también fueron mayores las cirugías de rescate exitosas en dicho brazo, con la ventaja de prescindir, nuevamente, de la toxicidad aguda del platino (6).

Pero no hay que olvidar un último hito en el tratamiento, en esta ocasión, de la enfermedad metastásica.

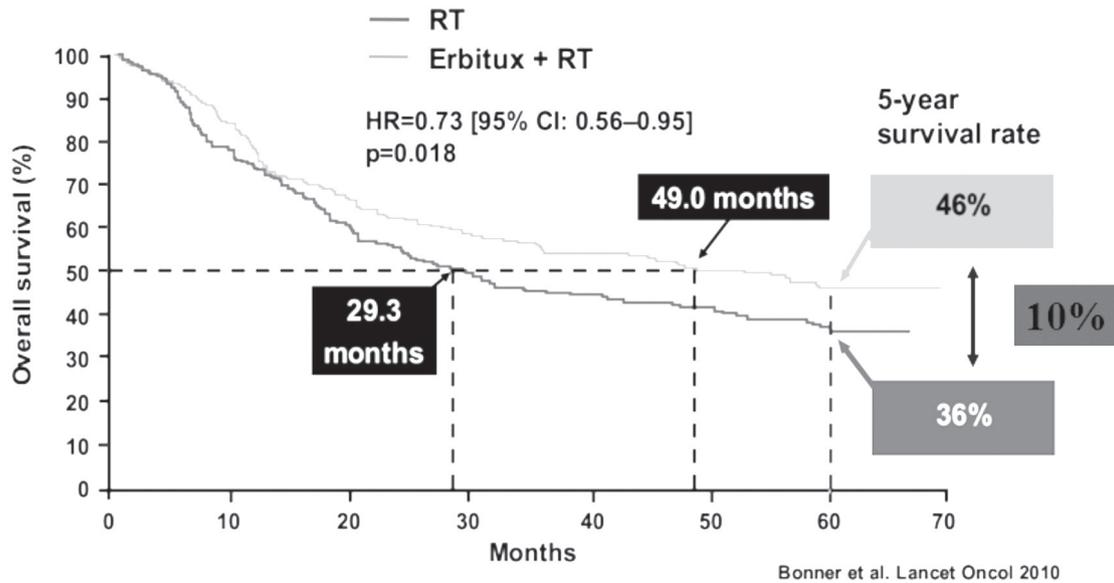


Fig. 1. Actualización a 5 años de SG del trabajo de Bonner (5).

Vermorken y cols., en el conocido estudio fase III EXTREME, cambiaron otro estándar. Añadir cetuximab a la QT basada en platino, dobla las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión. Por primera vez en más de 30 años se consigue un aumento significativo de la supervivencia global, alcanzando los 10,1 meses (Tabla I). Parámetros como el dolor y la deglución mejoran significativamente cuando cetuximab se asocia a la terapia de base (7). Los resultados de este trabajo fueron reconocidos como uno de los principales

avances clínicos en cáncer en ASCO 2009 y se han convertido en el estándar de tratamiento de la enfermedad metastásica, recomendado actualmente en las guías del NCCN, ESMO y SEOM. Para aquellos pacientes cuyas comorbilidades y estado de salud general no les permita tolerar el platino, la pauta ERBITAX, que combina hasta progresión cetuximab semanal con paclitaxel, alcanza una tasa de respuesta del 60 %, una supervivencia libre de progresión de 4,2 meses y una supervivencia global de 8,1 meses. En las guías de recomendaciones

TABLA I

EFICACIA EN SG DE LOS PRINCIPALES TRABAJOS DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO

1977: cisplatin shows efficacy in 1st-line SCCHN

	N	Regimen	ORR (%)	Median OS (months)	Significant OS benefit
Grose et al 1985	100	Methotrexate	16	5.0	No
		Cisplatin	8	4.5	
Forastiere et al 1992	277	Cisplatin + 5-FU	32*	6.6	No
		Carboplatin + 5-FU	21	5.0	
		Methotrexate	10	5.6	
Clavel et al 1994	382	CABO	34*	7.3	No
		Cisplatin + 5-FU	31*	7.3	
		Cisplatin	15	7.3	
Gibson et al 2005	218	Cisplatin + 5-FU	27	8.7	No
		Cisplatin + paclitaxel	26	8.1	
Vermorken et al 2008	442	Platinum + 5-FU	20	7.4	Yes
		Platinum + 5-FU + Erbitux	36*	10.1*	
AMGEN press release 2010	658	Cisplatin + 5-FU	25	9.0	No
		Cisplatin + 5-FU + pmab	36	11.1	

Clavel et al. Ann Oncol 1994; Forastiere et al. JCO 1992; Gibson et al. JCO 2005; Grose et al. Cancer Treat Rep 1985; Vermorken et al. NEJM 2008; Wittes et al. Cancer Treat Rep 1977

SEOM 2010 no solo está recomendada la pauta EXTREME, también la pauta ERBITAX especialmente para el tratamiento de pacientes que precisan de un tratamiento de alta eficacia sin los inconvenientes del cisplatino (8). Por último mencionar que en ASCO 2012 se han publicado los resultados del estudio de fase II GORTEC 2008-03. Cetuximab, docetaxel y cisplatino durante 12 semanas seguido de mantenimiento con cetuximab alcanza una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,1 meses y una mediana de supervivencia global de 15,3 meses. Queda por definir si algún subgrupo específico se beneficia más de esta pauta o estamos ante un nuevo estándar en la enfermedad metastásica (9).

A modo de conclusión, debemos reconocer que las terapias diana están ofreciendo a los especialistas y a los pacientes una tregua en el tratamiento contra el cáncer. En el caso del cáncer de cabeza y cuello estamos consiguiendo resultados muy positivos, tanto en la enfermedad metastásica como en los protocolos de conservación de órgano, con una toxicidad con la que no es necesario ni reducir la dosis ni interrumpir los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rooney M, Kish J, Jacobs J, Kinzie J, Weaver A, Crissman J, Al-Sarraf M. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 1985;55(5):1123-8.
2. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000;355(9208):949-55.
3. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001;37(Supl. 4):S16-22.
4. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002;4:2-8.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
6. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland, F et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(Supl.):15s (abstr 6010).
7. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
8. Mesía Nin R, Pastor Borgoñón M, Cruz Hernández JJ, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12(11):742-8.
9. Guigay J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEx) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of phase II trial GORTEC 2008-03. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.): abstr 5567.

Tratamiento actual del cáncer de mama metastásico: pacientes HER2+ y la utilidad de las antraciclinas en este subgrupo

L. CALVO MARTÍNEZ

Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

En la mayoría de las pacientes el cáncer de mama metastásico se considera una enfermedad incurable. Aunque se dispone de tratamientos dirigidos para algunos subtipos de cáncer de mama como las terapias anti-HER2 y la hormonoterapia, el tratamiento con quimioterapia sigue teniendo un papel fundamental en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, tanto en los estadios iniciales como en la enfermedad metastásica. Dentro de la quimioterapia, las antraciclinas y los taxanos son los fármacos más activos para el tratamiento del cáncer de mama.

Las antraciclinas convencionales como la adriamicina y la epirubicina, aunque han sido ampliamente utilizadas, tienen el inconveniente de presentar cardiotoxicidad intrínseca dependiente de la dosis, lo que limita su utilización sobre todo en enfermedad metastásica en las pacientes que han recibido tratamiento con antraciclinas en los estadios iniciales, tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia.

¿TENEMOS FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A ANTRACICLINAS?

En varios trabajos se ha observado que los tumores que obtienen mayor beneficio de las antraciclinas son los HER2+ y la co-amplificación de los genes HER2 y topoisomerasa 2 alfa (Topo2a) se ha propuesto como marcador predictivo de respuesta a antraciclinas (1).

Así en tres metaanálisis de estudios en adyuvancia, comparando el beneficio de antraciclinas frente a CMF (2-4), las pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (CMHER2+) son las que obtienen un mayor beneficio del tratamiento con antraciclinas.

El último de estos tres metaanálisis (4) valora el papel del HER2 y la Topo2a (valorados por FISH) como

factores predictores de respuesta a esquemas con antraciclinas vs. CMF en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, aunque se observa mayor beneficio de las antraciclinas en el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2+ que en las pacientes HER2- y también en las pacientes con alteraciones del número de copias de Topo2a (amplificaciones o deleciones) que en las pacientes con Topo2a normal. El grupo global de las pacientes HER2- y con Topo2a normal también parecen obtener algún beneficio del tratamiento con antraciclinas, por lo que los autores concluyen que el uso de las antraciclinas no debe restringirse solo a las pacientes con amplificación del HER2 o de la Topo2a (4).

Además, en otro trabajo que analiza el valor predictivo de los subtipos intrínsecos del PAM 50 para definir la sensibilidad a antraciclinas, utilizando las muestras de un EC adyuvante de pacientes con ganglios positivos y compara el esquema FEC con CMF (5), se observa que las pacientes que más se benefician de las antraciclinas son las del subtipo HER2 enriquecido.

Hay varios trabajos sobre el papel de la Topo2a como predictor de la sensibilidad a las antraciclinas, algunos de ellos con resultados contradictorios. Su utilización como factor predictor es materia de debate. En un trabajo de revisión sobre el papel de la Topo2a como predictor de respuesta a antraciclinas (6), los autores concluyen que hay suficiente evidencia para afirmar que la Topo2a es una diana de las antraciclinas, aunque también las antraciclinas pueden causar la muerte celular por otros mecanismos. Por esta razón, limitar la predicción de la eficacia de un tratamiento a un solo gen puede ser una aproximación limitada. Además, respecto a la Topo2a tampoco hay acuerdo de cuál es la mejor forma de valorarla ya que, a diferencia del HER2, para la Topo2a la amplificación no se correlaciona con la expresión de la proteína.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO
HER2+ CON ANTRACICLINAS Y TRASTUZUMAB

En el estudio pivotal que compara la administración de quimioterapia –paclitaxel o adriamicina-ciclofosfamida (AC)– con la combinación de quimioterapia y trastuzumab en cáncer de mama metastásico (CMM) HER2+ (7), el tratamiento combinado con trastuzumab alarga significativamente el tiempo hasta la progresión y la duración de la respuesta, aumenta el porcentaje de respuestas y mejora la supervivencia, confirmando la sinergia de la combinación de trastuzumab con adriamicina observada en los estudios preclínicos.

No obstante, en este estudio se produjo una alta tasa de cardiotoxicidad, sobre todo con la combinación de antraciclina y trastuzumab, lo que limita el uso de dicha combinación, a pesar de ser uno de los tratamientos más activos para las pacientes con cáncer de mama HER2+. En dicho estudio, los eventos cardíacos incluyen a cualquier paciente con síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 5-10 % y una FEVI inferior al 55 %.

El 27 % de las pacientes tratadas con la combinación de AC con trastuzumab presentó cardiotoxicidad. La incidencia de eventos cardíacos de clase 3 o 4 conforme a la New York Heart Association (es decir, síntomas de ICC con esfuerzo mínimo o prácticamente nulo) fue inicialmente del 16 % con la combinación AC-trastuzumab y permaneció en un 6 % después del tratamiento (8).

La elevada cardiotoxicidad del esquema de combinación de adriamicina y trastuzumab lleva a desaconsejar la utilización de esquemas concomitantes de antraciclina y trastuzumab para las pacientes con cáncer de mama a pesar de ser una de las combinaciones más activas.

En un intento por mantener la actividad antitumoral de la adriamicina y reducir su toxicidad se han desarrollado nuevas formulaciones de este fármaco. Las antraciclina liposomales han demostrado una equivalencia terapéutica a las antraciclina convencionales, pero con menor toxicidad cardíaca. Se dispone de dos tipos de antraciclina liposomales aprobadas para el tratamiento del CMM: una forma pegilada (DLP) y otra formulación no pegilada (DLNP).

En un metaanálisis de la Cochrane (9) sobre la cardiotoxicidad de los diferentes derivados de las antraciclina, en la comparación de DLNP frente a la doxorubicina convencional los autores concluyen que la DLNP reduce el riesgo de cardiotoxicidad respecto a las antraciclina convencionales (RR = 0,38, $p < 0,0001$) y también el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR = 0,20, $p = 0,02$).

COMBINACIONES DE LAS ANTRACICLINAS LIPOSOMALES
CON TRASTUZUMAB EN CMM

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos (EC) fase I y II (10-17) con la combinación de antraciclina

liposomales y trastuzumab. En la tabla I pueden verse los resultados de los EC fase I-II más relevantes. En la mayoría de los estudios en 1ª línea de CMM HER2+ se ha observado una alta tasa de respuestas objetivas (46-96 %) con una mediana del tiempo a la progresión de 11 a 22 meses, obteniéndose mejores resultados en los esquemas que además incorporan taxanos. Llama la atención la baja cardiotoxicidad de estos esquemas; hubo cardiotoxicidad G1-2 en el 5-17 %, la mayoría de las veces consistió en una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que se recuperó al suspender el tratamiento, y solo hubo cardiotoxicidad G3-4 en 3 de los 8 trabajos (12,14,16) con una incidencia del 3 al 5 %; además en 2 de estos 3 ensayos, un 30 % de las pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclina.

En el congreso de ASCO 2013 (18) se presentaron los resultados de un EC fase III en primera línea de tratamiento de pacientes con CMM HER2+ comparando uno de los esquemas estándar: paclitaxel-trastuzumab frente a DLNP-paclitaxel-trastuzumab. Se incluyeron 363 pacientes de las que el 33 % habían recibido antraciclina previas.

El OP fue la SLP evaluada por un revisor independiente. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, no hubo diferencias significativas en la SLP (16,1 para el tratamiento con DLNP-P-T vs. 14,5 meses con P-T) ni en la SG (33,6 vs. 29 meses). En un análisis exploratorio valorando la SLP y la SG en la población con RH negativos, hubo diferencias significativas a favor del tratamiento con DLNP tanto para la SLE: 20,7 vs. 14 meses (HR = 0,68 y $p = 0,042$) como para la SG: 38 vs. 27,9 meses (HR = 0,62 y $p = 0,018$). Los autores concluyen que esta combinación debe explorarse en otros estudios en los tumores HER2+ con RH-.

En cuanto a los datos de seguridad cardíaca, la incidencia de eventos cardíacos de clase 3 o 4 de la New York Heart Association fue del 3 % en el brazo de DLNP-P-T y del 1 % con P-T, por lo que este estudio confirma los datos de los ensayos previos respecto a la seguridad cardíaca de la combinación de DLNP con trastuzumab.

Los resultados de estos ensayos con datos de eficacia favorables tanto en RO como en SLP y una baja incidencia de cardiotoxicidad, han servido de base para permitir la utilización de las antraciclina liposomales en las pacientes con CMM HER2+ y así disponer de un esquema eficaz y seguro para estas pacientes. Como además en los últimos años también están cambiando los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes, quizás su papel puede ser aún más relevante en las pacientes que no han recibido antraciclina en los estadios iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. Alteration of topoisomerase II alpha gene in human breast cancer: Association with res-

- ponsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:859-67.
- Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14-20.
 - Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:209-29.
 - Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JMS, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline - containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011;12:1134-42.
 - Cheang MCU, Voduc KD, Tu D, et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC CTG MA.5 randomized trial. *Clin Cancer Res* 2012;18:2402-12.
 - Romero A, Caldés T, Díaz-Rubio E, et al. Topoisomerase 2 alpha: A real predictor of anthracycline efficacy? *Clin Transl Oncol* 2012;14:163-8.
 - 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;344:783-92.
 - Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
 - Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; no. 3.
 - Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2773-8.
 - Christodoulou C, Kostopoulos I, Kalofonos HP, et al. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Oncology* 2009;76:275-85.
 - Wolff AC, Wang M, Li H, et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E3198. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:111-20.
 - Martín M, Muñoz M, Baena-Cañada JM, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Ann Oncol* 2011;22:2591-6.
 - Theodoulou M, Batist G, Campos S, et al. Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:101-7.
 - Cortes J, Di Cosimo S, Climent MA, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin (TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: A multicenter phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2009;15:307-14.
 - Venturini M, Bighin C, Puglisi F, et al. A multicentre phase II study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer. *Breast* 2010;19:333-8.
 - Amadori D, Milandri C, Comella G, et al. A phase I/II trial of non-pegylated liposomal doxorubicin, docetaxel, and trastuzumab as first-line treatment in HER-2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2091-8.
 - De la Peña L, Cortés J, Manikhas A, et al. Phase III trial of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (Supl.; abstr 517).

Innovación en oncología: nanotecnología dirigida al tumor en cáncer de mama

T. DÍAZ REDONDO, F. J. GARCÍA VERDEJO, N. LUQUE CARO, P. SÁNCHEZ ROVIRA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia y el segundo con mayor tasa de mortalidad entre las mujeres de todo el mundo. Solo el cáncer de pulmón provoca más muertes cada año (1). Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en las últimas dos décadas, aproximadamente el 20-25 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio precoz desarrollará la enfermedad metastásica, que sigue siendo esencialmente incurable (1). Por lo tanto, los tratamientos que proporcionan beneficio clínico entre estos pacientes siguen siendo uno de los principales retos.

En un paciente, la elección de la terapia para el cáncer de mama metastásico viene determinada por factores tales como el estado hormonal o el nivel de expresión de HER2 en el tumor, la naturaleza de cualquier terapia neo/adyuvante previa, el estado general del paciente o la afectación visceral. Cuando el tratamiento de quimioterapia está indicado, como en pacientes con receptores hormonales negativos, o refractarias a terapia endocrina, las dos piedras angulares de tratamiento siguen siendo las antraciclinas y los taxanos. Se utilizan también los antimetabolitos capecitabina, gemcitabina y el alcaloide de la vinca vinorelbina. Igualmente, no existe una secuencia definida de tratamiento, de forma que el objetivo sigue siendo maximizar la eficacia antitumoral sin comprometer la calidad de vida de la paciente a consecuencia de la toxicidad del tratamiento. En este sentido, cualquier desarrollo que mejore el índice terapéutico de una terapia bien establecida será bienvenido.

Abraxane® o nab-paclitaxel (*nanoparticle albumin-bound paclitaxel*) o paclitaxel albúmina, es un fármaco de nueva generación que contiene nanopartículas constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en su estado amorfo, no cristalino. Se sabe que la albúmina participa en la transición endotelial de componentes plasmáticos y en este sentido se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que la

presencia de albúmina favorece el transporte del paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que la potenciación de este transporte está mediada por el receptor de albúmina glicoproteína (gp-60), y que se produce una acumulación de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a albúmina SPARC (proteína ácida secretada rica en cisteína) (2) (Fig. 1).

Abraxane® en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica.

Los siguientes estudios fase I de Ibrahim y cols. en 2002 (3) y de Teng y cols. en 2004 (4), llevaron a la identificación de la dosis máxima tolerada (DMT) de 300 mg/m² en un esquema trisemanal con neurotoxicidad como toxicidad limitante de dosis. El grupo de Nyman en 2005 (5) identificó en la pauta semanal la DMT de 100 mg para pacientes altamente pretratados y de 150 mg/m² para pacientes con bajo nivel de tratamiento, con neutropenia grado 4 y neuropatía grado 3 como toxicidad limitante de dosis (TLD).

En 2005 se presenta el ensayo de registro fase III aleatorizado, con 460 pacientes incluidos, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de Abraxane® (260 mg/m² administrado cada tres semanas, sin premedicación) frente a paclitaxel convencional (175 mg/m² administrado cada tres semanas). Los pacientes no habían estado previamente expuestos a taxanos con antraciclinas. Para la población de estudio, la tasa de respuesta global fue del 33,2 % con nab-paclitaxel, significativamente más alta que con la terapia estándar a base de paclitaxel (18,7 %) (p = 0,001). Los pacientes tratados con nab-paclitaxel tuvieron una media mayor en cuanto a tiempo a la progresión (23,0 vs. 16,9 semanas; p = 0,006). La supervivencia global fue algo mayor en pacientes tratados con nab-paclitaxel (mediana de 65,0 vs. 55,7 semanas en pacientes con tratamiento estándar con paclitaxel).

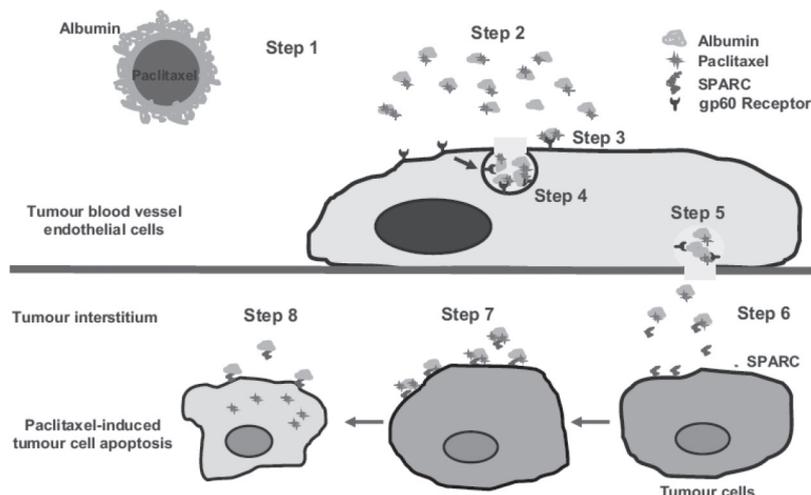


Fig. 1. La plataforma nab-tecnología actúa como un medio de conexión de dos rutas endógenas de albúmina con el fin de orientar y mejorar la administración del fármaco. Paso 1. Inyección de nab-paclitaxel en los vasos sanguíneos. Paso 2. Suspendido en la sangre, nab-paclitaxel se disocia en partículas individuales. Paso 3. Debido a su asociación con albúmina, nab-paclitaxel se une a receptores gp60 presentes en las células endoteliales de los vasos sanguíneos tumorales. Paso 4. La unión de la albúmina a gp60 activa a caveolina-1 que crea vesículas (caveolas) en la pared celular endotelial; estas caveolas se rellenan con nab-paclitaxel y migran a través del citoplasma. Pasos 5 y 6. Las caveolas depositan su contenido en el intersticio del tumor, donde nab-paclitaxel se une a SPARC. Paso 7. Acumulación de nab-paclitaxel vías SPARC en las membranas celulares tumorales. Paso 8. Difusión de paclitaxel en el compartimento intracelular y posterior inducción de la muerte celular.

Entre los pacientes con exposición a antraciclinas en el contexto metastásico, TTP fue de 21,0 y 15,7 meses respectivamente ($p = 0,011$) (6).

Posteriormente, en un estudio fase II aleatorizado (7) realizado en la misma población, se enfrentó docetaxel a dosis de 100 mg/m^2 en monoterapia frente a tres esquemas de dosis diferentes de Abraxane® (100 mg/m^2 semanalmente, 150 mg/m^2 semanalmente y 260 mg/m^2 cada tres semanas). El objetivo del estudio fue evaluar la tasa de respuesta (TR) y la seguridad del fármaco. De este estudio se concluyó que la dosis más adecuada era la de 150 mg/m^2 considerando el riesgo/beneficio. Los datos más relevantes fueron la tasa de respuesta (TR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) que se analizaron posteriormente (8). La SLP fue mayor en el esquema que incluía Abraxane® 150 mg/m^2 frente a docetaxel (12,9 frente 7,5 meses, $p = 0,065$). La SG fue mayor con Abraxane® 150 mg/m^2 que con los otros esquemas con nab-paclitaxel y claramente superior a docetaxel (33,8 frente 26,6 meses, $p = 0,047$). Los principales efectos secundarios fueron neuropatía sensitiva, astenia y la neutropenia, aunque esta última menos frecuente que en el brazo de docetaxel. Un análisis retrospectivo posterior recientemente publicado objetiva además la existencia de ventaja significativa en términos de supervivencia libre de progresión en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada y enfermedad visceral (13,1 meses para nab-paclitaxel 150 mg/m^2 vs. 7,8 meses para docetaxel ($p = 0,019$) (9).

Recientemente se ha empezado a administrar nab-paclitaxel en combinación con agentes biológicos para el cáncer de mama metastásico. En este sentido existen algunos estudios fase II que han evaluado la eficacia y seguridad de Abraxane® con trastuzumab, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, concluyendo con un alto nivel de eficacia y la viabilidad de la combinación, así como con lapatinib (10-13). En el subgrupo de pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo resultan de interés los datos publicados en un estudio fase II en el que pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo recibieron nab-paclitaxel (100 mg/m^2 y carboplatino (AUC = 2) d 1, 8, 15, y bevacizumab (10 mg/kg) d 1, 15 en ciclos de 28 días. La SLP se situó en 9,2 meses (95 % IC, 7,8-25,1), mientras que la tasa de beneficio clínico fue del 94 % (95 % IC, 80-99 %). La respuesta global fue del 85 % (95 % IC, 69-95 %) para la combinación. El régimen fue bien tolerado con neutropenia ($n = 18$; 53 %) y trombocitopenia ($n = 6$; 18 %) como las toxicidades grado 3-4 más frecuentes.

Igualmente existen datos acerca de su uso en el contexto de la adyuvancia y neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. En 2011 se publicó un estudio piloto (15) que evaluaba la seguridad un tratamiento adyuvante con nab-paclitaxel. Se incluyó un pequeño grupo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T1-3, N1-2, o N0) que recibieron cuatro ciclos con densidad de dosis de doxorubicina (A) (60 mg/m^2) y ciclofosfamida (C) (600 mg/m^2) seguidos de nab-paclitaxel (260 mg/m^2). Los autores concluye-

ron que la administración adyuvante de AC seguido de nab-paclitaxel a 260 mg/m² era factible en este tipo de pacientes, con efectos adversos manejables basados principalmente en toxicidad hematológica. Asimismo se han llevado a cabo varios estudios fase II con nab-paclitaxel en neoadyuvancia de cáncer de mama.

El primero fue llevado a cabo por Robidoux y cols. (16), con un total de 66 pacientes incluidas afectas de cáncer de mama locamente avanzado. Las pacientes se trataron con nab-paclitaxel semanal durante 12 semanas, y posteriormente recibieron el esquema FEC (5 -fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) cada 3 semanas durante 4 ciclos. En pacientes HER2+ también se administró trastuzumab. El objetivo principal del estudio era la tasa de RCp que fue del 29 % (19 de 65), siendo del 58 % para el subgrupo de HER2+. La principal toxicidad fue la neutropenia febril grado

3/4 (7 %) con FEC y neuropatía grado 2/3 (16 %) con nab-paclitaxel. En otro estudio multicéntrico fase II (17), se combinaron tres fármacos en neoadyuvancia: gemcitabina, epirubicina y nab-paclitaxel para intentar aumentar su eficacia con la menor toxicidad posible. En este estudio se incluyeron un total de 123 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron tratados con 6 dosis de gemcitabina a 2.000 mg/m², epirubicina 50 mg/m² y nab-paclitaxel a 175 mg/m² administrada por vía intravenosa a intervalos de 14 días. Posteriormente se intervinieron quirúrgicamente y después continuaron con cuatro ciclos bisemanales de gemcitabina a la misma dosis + nab-paclitaxel a 220 mg/m², con soporte de pegfilgastim. El tratamiento fue bien tolerado, obteniendo un 20 % de RCp. El 11 % de los pacientes sufrieron una neutropenia grado 3-4 (Tabla I).

TABLA I
ENSAYOS FASE II Y III CON NAB-PACLITAXEL EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

<i>Fase II</i>				
<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>RG (%)</i> <i>p = 0,047</i>	<i>SLP (%)</i> <i>p = 0,047</i>	<i>SG</i> <i>p = 0,047</i>
Gradishar	Nab-paclitaxel			
	– 300 mg/m ² q3w	46	10,9	27,7
	– 150 mg/m ² qw	74	14,6	33,8
	– 100 mg/m ² qw	63	7,5	22,2
	Docetaxel			
	– 100 mg/m ² q3w	39	7,8	26,6
<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>RG (%)</i> <i>p = 0,73</i>	<i>SLP (meses)</i> <i>p = ND</i>	<i>SG (meses)</i> <i>p = 0,71</i>
Blum	Nab-paclitaxel			
	– 125 mg/m ² qw	16	3,5	9,1
	Nab-paclitaxel			
	– 100 mg/m ² qw	14	3,0	9,2
<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>RG (%)</i> <i>p = ND</i>	<i>SLP (semanas)</i> <i>p = ND</i>	<i>SG (semanas)</i> <i>p = ND</i>
Ibrahim	Nab-paclitaxel			
	– 300 mg/m ² q3w	48	26,6	63,6
<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	–	<i>SLP (meses)</i> <i>p = ND</i>	<i>SG (meses)</i> <i>p = ND</i>
Roy	Nab-paclitaxel			
	– 125 mg/m ² sqm			
	Gemcitabina			
	– 1.000 mg/m ² sqm días 1 y 8	–	7,9	No alcanzado

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (Continuación)
 ENSAYOS FASE II Y III CON NAB-PACLITAXEL EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

<i>Fase III</i>				
<i>Autor</i>	<i>Esquema</i>	<i>RG (%)</i> <i>p = 0,001</i>	<i>SLP (semanas)</i> <i>p = 0,001</i>	—
Gradishar	Nab-paclitaxel – 260 mg/ sqm	33	23,0	
	Paclitaxel – 175 mg/sqm	19	16,9	

Por último se han publicado datos de seguridad del estudio de neoadyuvancia con nab-paclitaxel del grupo GEICAM. Es un estudio fase II no randomizado en neoadyuvancia que evalúa la eficacia y seguridad de la administración de 4 ciclos de nab-paclitaxel a dosis de 150 mg/d, días 1, 8 y 15 cada 28 días. En 83 pacientes incluidas, la mediana de intensidad de dosis administrada fue superior a 98 % lo que sugiere que es una dosis adecuada en pacientes no tratadas. Sin embargo hay que tener en cuenta la presentación de neurotoxicidad sensitiva de grado 2 en un 26 % y de grado 3 en el 2,5 % de pacientes por lo que sería deseable disponer de predictores de neurotoxicidad en el tratamiento de estas pacientes (18).

En conclusión, existe todavía la necesidad de nuevos fármacos que incrementen el índice terapéutico en cáncer de mama avanzado. Nab-paclitaxel permite una mayor concentración en el lecho tumoral al incorporar tecnología de nanopartículas, así como una mejora en eficacia y toxicidad que lo consolida en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10(Supl. 3):20-9.
- Cortes J, Saura C. Nanoparticle albumin-bound (nabTM)-paclitaxel: Improving efficacy and tolerability by targeted drug delivery in metastatic breast cancer. *European Journal Cancer* 2010;Supl. 8(1):1-10.
- Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clinical Cancer Research* 2002;8(5):1038-44.
- Teng XY, Guan ZZ, Wao ZW, et al. A tolerability study of a cremophor-free albumin bound nanoparticle paclitaxel intravenously administered in patients with advanced solid tumor. *Ai Zheng* 2004;23(11):1431-6.
- Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced non-hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31):7785-93.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794-803.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. nab-paclitaxel versus docetaxel for the first-line treatment of metastatic breast cancer: Overall survival subset analyses of a randomized phase 2 trial. *ASCO Breast Cancer Symposium*, 2011: A275.
- O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, et al. nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: A retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:829-37.
- Kaklamani VG, Siziopikou K, Scholtens D, et al. Pilot neoadjuvant trial in HER2 positive breast cancer with combination of nab-paclitaxel and lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2011.
- Chien AJ, Illi JA, Ko AH, et al. A phase I study of a 2-day lapatinib chemosensitization pulse preceding nanoparticle albumin-bound Paclitaxel for advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15:5569-75.
- Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11(2):121-8.
- Yardley DA, Hart L, Bosserman L, et al. Phase II study evaluating lapatinib in combination with nab-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;137(2):457-64.
- Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J, et al. Nab-paclitaxel/bevacizumab/carboplatin chemotherapy in first-line triple negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013;13(6):416-20.
- Robert N, Krekow L, Stokoe C, et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide followed by dose-dense nab-paclitaxel is safe in women with early-stage breast cancer: A pilot study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;125(1):115-20.
- Robidoux A, Buzdar AU, Quinaux E, et al. A phase II neoadjuvant trial of sequential nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10(1):81-6.
- Yardley DA, Zubkus J, Daniel B, et al. A phase II trial of dose-dense neoadjuvant gemcitabine, epirubicin, and albumin-bound paclitaxel with pegfilgrastim in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10(5):367-72.
- Martin M, Antonin S, Anton A, et al. Nabrax: Neoadjuvant therapy of breast cancer with weekly nab-paclitaxel: Final safety of GEICAM 2011-02. *SABCS* 2013.

Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: papel de la vía mTOR. Everolimus

E.M. CIRUELOS GIL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Existen numerosos tratamientos hormonales con los que tratar a nuestros pacientes con cáncer de mama de fenotipo luminal. Desafortunadamente, la mayoría desarrollará resistencia a los mismos a lo largo de su evolución. La activación de algunas vías de señalización celular estrechamente relacionadas con el receptor estrogénico, como PI3K/AKT/mTOR, juega un papel fundamental en la adquisición de resistencias al tratamiento hormonal previo. Por ello se han explorado diversos estudios, en diferentes contextos y con distintos fármacos, de la combinación de inhibidores de estas vías con tratamientos hormonales.

Para los pacientes con cáncer de mama hormonosensible, el estudio BOLERO-2 ha representado un cambio de paradigma en el tratamiento, dado el importante beneficio que añade al tratamiento con exemestano en pacientes previamente tratados con un inhibidor de aromatasa. Como resultado de este estudio, su uso se recomienda en todas las guías clínicas en combinación con exemestano, indicación que ha sido aprobada por FDA y EMA. Dicha combinación es una nueva opción de tratamiento para los pacientes con cáncer de mama que recaen o progresan tras la administración de un inhibidor de aromatasa no esteroideo, lo que puede demorar la administración de quimioterapia. También en pacientes con sobreexpresión de HER2, ya existen datos que sugieren que la adición de everolimus a la combinación de trastuzumab con paclitaxel y vinorelbina puede añadir un beneficio adicional en la evolución de estos pacientes.

Respecto al perfil de seguridad, la utilización de everolimus se asocia a ciertas toxicidades, ya previamente caracterizadas en otros estudios realizados en cáncer. Un mayor manejo de las mismas, así como pautas claras de retraso y reducción de dosis, ayudará a mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

No obstante, no queda claro si hay subgrupos específicos que obtengan un beneficio mayor de everolimus

respecto a otros, dado que en principio cualquier paciente se benefició de una forma significativa de la adición de everolimus en el estudio BOLERO-2. Por el momento no se han definido marcadores moleculares con valor predictivo de respuesta para este fármaco. Se necesita un mayor esfuerzo en investigación en esta área, para optimizar mayor el tratamiento aumentando la eficacia, reduciendo la toxicidad y también los costes derivados del tratamiento. En un análisis exploratorio en el estudio TAMRAD, se observó que los pacientes con resistencia secundaria al tratamiento hormonal alcanzaron una tasa más alta de beneficio clínico que los pacientes con resistencia primaria al mismo.

Lo que sí está claro es que fármacos inhibidores de mTOR, y en concreto everolimus, han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento del cáncer de mama luminal, dado que es el primer ejemplo en la historia de este tumor en que un fármaco puede revertir, de una forma clara y en la mayoría de los pacientes tratados, la resistencia al tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
2. Baselga J, Roche H, Fumoleau P. Treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with temsirolimus: A randomized, 3-arm, phase 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Supl. 1):S62.
3. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
4. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with

- placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
5. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1075-83.
 6. Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, et al. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:1093-101.
 7. Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR, Jr. Defining biomarkers to predict sensitivity to PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39(4):313-20.
 8. Hortobagyi G, Piccart-Gebhart M, Rugo H, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. *J Clin Oncol* 2013;31:abstract #LBA509.
 9. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1979-87.
 10. Markman B, Dienstmann R, Taberero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway – beyond rapalogs. *Oncotarget* 2010;1:530-43.
 11. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, et al. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: Role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13:224.
 12. O'Reilly T, McSheehy PM. Biomarker development for the clinical activity of the mTOR inhibitor everolimus (RAD001): Processes, limitations, and further proposals. *Transl Oncol* 2010;3:65-79.
 13. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:233-47.
 14. Piccart M, Baselga J, Noguchi S, et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: A phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Res* 2012;72(24 Supl.):abstract #P6-04-02.
 15. Piccart M, Rugo H, Chen D, et al. Assessment of genetic alterations in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer from the BOLERO-2 trial by next-generation sequencing. *Annals of Oncology* 2013;24:ii25-8.
 16. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 2013;31:195-202.

Mesilato de eribulina en cáncer de mama

A. URRUTICOECHEA RIBATE

Servicio de Oncología. Hospital Onkologikoa. San Sebastián, Guipúzcoa

El mesilato de eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, un compuesto derivado de la esponja marina *Halicondrina Okadae* al que se le descubrió actividad antitumoral en 1986.

Descubierto el fragmento activo del compuesto original, en 1991 se describió su mecanismo de acción basado en su acción de bloqueo del microtúbulo.

A diferencia de los taxanos o de la vinorelbina, eribulina se une específicamente a la subunidad GTP de la beta tubulina lo cual le confiere un mecanismo de acción diferencial (Fig. 1). La inhibición de la dinámica del microtúbulo se debe a la inhibición del crecimiento del mismo de una manera irreversible (como contraste con otros compuestos antimicrotúbulo). Este bloqueo irreversible del microtúbulo conduce a la apoptosis celular.

Del mismo modo, y como mecanismo de acción, se ha descrito para la eribulina un bloqueo de la transición epitelio mesénquima, una disminución de la capacidad celular para la migración e invasión, así como una actividad antiangiogénica con normalización de la vascularización tumoral aberrante.

El estudio de la actividad antitumoral de la eribulina en varias líneas celulares orientó su desarrollo preferencial en cáncer de mama y de pulmón.

Con una farmacocinética que sigue un modelo prácticamente lineal, eribulina exhibe un alto volumen de distribución, una escasa metabolización y una excreción biliar en más de un 90 %.

La dosificación con un perfil más favorable es semanal, habiéndose elegido como dosis para desarrollo a partir de la fase II la de 1,23 mg/m² los días 1 y 8 en ciclos de 21 días.

El perfil de toxicidad es manejable con la astenia, neutropenia, alopecia (33 %) y neuropatía como más frecuentes toxicidades.

Siguiendo unos resultados favorables en la fase II en cáncer de mama, eribulina se ha desarrollado en la fase III en base a dos grandes ensayos, el ensayo pivotal Embrace y el ensayo 301 en el que se comparó con capecitabina.

Al respecto del primero, ensayo pivotal de registro de la eribulina, el fármaco fue comparado en su actividad contra el cáncer de mama metastásico de manera comparativa contra el tratamiento de elección por parte del investigador (TPC). En una población de 792 pacientes con cáncer de mama metastásico con progresión tras antraciclina y taxanos, y un mínimo de dos líneas previas en enfermedad metastásica, eribulina demostró, por primera vez en este escenario clínico, un impacto estadísticamente significativo en la supervivencia global.

Incluida una población de pacientes que en un 42 % de los casos había sido tratada con dos líneas de quimioterapia previa en la enfermedad metastásica, eribulina aumentó la supervivencia global de 10,5 a 13,2 meses [HR 0,81 (0,67-0,96) p 0,014] (Fig. 2). Como dato remarkable, ese impacto en la supervivencia global no se correlacionó con una diferencia en la supervivencia libre de progresión. Este hecho, inaudito en este escenario clínico, ha dado lugar a una exploración de su potencial justificación, barajando el hecho de que las progresiones ocurridas en el brazo control fueron significativamente

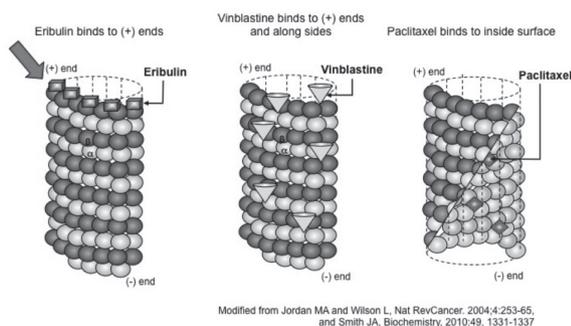
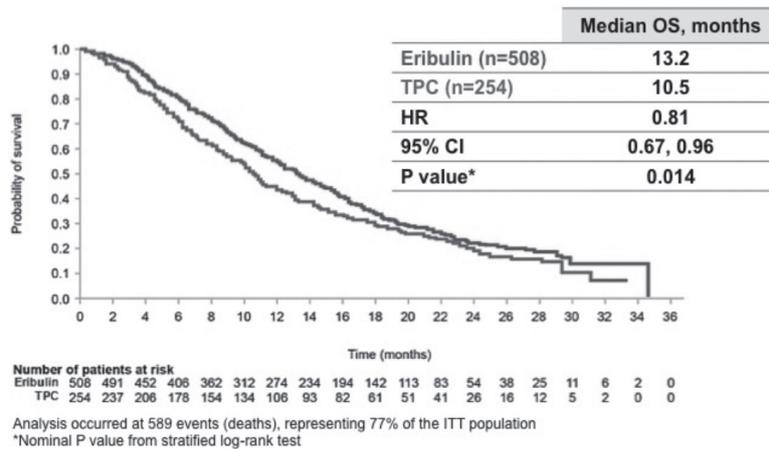


Fig. 1.



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice
 Cortes J, O'Shaughnessy J et al. *Lancet*. 2011;377:914-923; Twelves C, Loesch D et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2010;Poster P6-14-18

Fig. 2.

te más atribuidas a nuevos depósitos metastásicos y de más rápida evolución, en contraposición con las progresiones en el brazo con eribulina en que había un número mayor de las mismas atribuibles a progresión local.

En el otro estudio fase III (estudio 301) se exploró la actividad de la eribulina comparada con la capecitabina en una población de 1.100 pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos y que no hubieran recibido más de dos líneas en enfermedad metastásica. En este caso no hubo diferencias significativas ni en supervivencia global ni libre de progresión. Como dato remarcable en este ensayo se reclutó a un 15 % de pacientes HER2 positivas que, si se excluye del análisis (algo no planificado y que, por tanto, no permite conclusiones), permite observar una ventaja del brazo con eribulina.

Estos dos ensayos han llevado a la aprobación de la eribulina para pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas y taxanos. En el informe de posicionamiento terapéutico en España se

incluye la necesidad de haber recibido previamente capecitabina.

Este fármaco se enfrenta al reto del desarrollo de la quimioterapia en el escenario actual de desarrollo terapéutico focalizado en agentes biológicos y emerge como un fármaco con gran capacidad (por actividad, mecanismo de acción y perfil de seguridad) de ser el compañero ideal de gran parte de estos nuevos agentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ensayo EMBRACE. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
2. Ensayo 301. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012;72(Supl. 24):abstract S6-S16.

Plataformas genómicas en la decisión individual del cáncer de mama

A. BARNADAS I MOLINS

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

El cáncer de mama no es una enfermedad homogénea en su forma de presentación y evolución. Los estudios de expresión génica han identificado cinco subtipos moleculares: luminal A, luminal B, basal, HER2 enriquecido, *Claudin-low*, que tienen un pronóstico y una supervivencia diferentes (1-3). Diferentes estudios han sugerido que la respuesta a la quimioterapia o a la terapia dirigida es diferente para cada subgrupo.

La quimioterapia complementaria ha demostrado obtener una reducción del riesgo de recaída y de muerte en el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales (4). Hasta hace algunos años los criterios que se utilizaban para recomendar a una paciente la administración de quimioterapia se basaban en criterios clínicos como el tamaño del tumor, el estado ganglionar, la expresión de receptores hormonales, el grado de diferenciación histológica, el estado de HER2, la edad y las co-morbilidades.

Desde hace muchos años se conoce que no todas las enfermas se benefician de recibir una quimioterapia complementaria, y su no administración permite evitar la toxicidad derivada de la misma. Pero ello plantea el reto de seleccionar correctamente a las pacientes en las que es posible evitar una quimioterapia. Algunas variables del tumor como el bajo grado histológico, el pequeño tamaño, la ausencia de afectación ganglionar, los bajos índices de proliferación y la alta expresión de receptores hormonales pueden orientar en esta selección.

El desarrollo de las plataformas genómicas ha permitido clarificar algunos aspectos sobre la biología y la complejidad de esta enfermedad. Al mismo tiempo permiten tener una mejor estimación pronóstica y pueden ser de utilidad para estimar el beneficio de administrar quimioterapia complementaria en algunos subtipos de tumores.

En el momento actual existen distintos test disponibles para estimar el riesgo de recidiva en la enfermedad temprana. Estos test utilizan métodos diferentes, esen-

cialmente *arrays* de expresión de DNA de tumor, o bien RT-qPCR de RNA obtenido del tumor. En el primer caso, se debe utilizar tejido en fresco o congelado y en el segundo se puede obtener a partir de la parafina.

Entre los tests más utilizados podemos destacar: *Oncotype Dx*[®] (test de 21 genes asociado a riesgo de recidiva), el *BreastOncPxC*TM (test de 14 genes asociado a metástasis a distancia), *MapQuant Dx*TM (también conocido como test GGI, es un test de 97 genes asociados al grado histológico), *MammaPrint*[®] (test de 70 genes), *H/I assay* (test de 2 genes), la firma de Rotterdam (test de 76 genes) y finalmente *PAM50* (test de 50 genes desarrollado a partir de la expresión de genes en los diferentes subtipos intrínsecos) (5). La mayor parte de estas plataformas han tenido una validación en series retrospectivas de pacientes, y a día de hoy, solo dos están accesibles y comercializadas en nuestro país que son *Oncotype*[®] y *MammaPrint*[®].

La plataforma *Oncotype*[®] evalúa el riesgo de recurrencia en tumores con expresión de receptores de estrógeno sin afectación ganglionar o bien con mínima afectación de ganglios. Expresa el resultado mediante una variable numérica denominada *Risk score* y clasifica a los tumores en tres grupos (riesgo bajo, intermedio y alto). Esta plataforma fue validada de forma retrospectiva utilizando muestras de los estudios NSABP B-14 y B-20. En este segundo estudio se observó que las únicas pacientes que se beneficiaban de recibir quimioterapia complementaria eran aquellas con un *Risk score* alto (6). *Oncotype*[®] también ha sido validado en una población de pacientes con afectación ganglionar con un número de ganglios positivos inferior a cuatro (7). Por otra parte, *MammaPrint*[®] precisa de tejido en fresco (si bien están pendientes de publicarse los resultados de validación de las muestras preservadas en parafina), clasifica los tumores con receptores hormonales positivos en dos grupos: firma genética de buen pronóstico *versus* firma

de mal pronóstico. Ha sido validada en una serie de pacientes con tumores sin afectación ganglionar (8), pero también ha demostrado su utilidad en la población con afectación ganglionar en menos de cuatro ganglios.

En base a estos resultados en la práctica cotidiana se utilizan estas plataformas para recomendar terapia hormonal en las pacientes con bajo riesgo y asociar quimioterapia a la terapia endocrina en aquellas con alto riesgo. No obstante, el elevado coste de estas herramientas obliga a efectuar una selección de las enfermas candidatas a las mismas mediante criterios clínicos. Sin embargo, se ha observado en diferentes estudios la capacidad de cambio en la decisión terapéutica cuando se utilizaban los resultados de un estudio genómico en comparación con los criterios clínicos (9).

Existen situaciones de difícil decisión, como es el caso de las pacientes con una discordancia entre los criterios clínicos y los resultados de la información genómica. En este sentido dos estudios internacionales multicéntricos que ya han concluido el reclutamiento están intentando contestar a esta cuestión. El estudio TAYLOX-X utilizando Oncotype® plantea la aleatorización de las pacientes con riesgo intermedio a recibir exclusivamente terapia endocrina o bien quimioterapia y terapia hormonal. El estudio MINDACT con Mammaprint® en las pacientes con una discordancia entre el criterio clínico y genómica las aleatorizaba a recibir o bien terapia endocrina, o bien asociar quimioterapia a la terapia hormonal utilizando diferentes esquemas. Finalmente en el grupo de pacientes con afectación ganglionar (entre 1-3 ganglios afectados) el estudio RxResponder plantea aleatorizar a las enfermas con un riesgo bajo e intermedio a recibir o bien solo terapia endocrina, o bien quimioterapia y después terapia endocrina. Este estudio se encuentra en pleno periodo de reclutamiento.

Una de las limitaciones de la utilización de estas herramientas es que no permiten establecer una recomendación de un determinado esquema de quimioterapia adyuvante. Todas ellas se han validado con esquemas de quimioterapia antiguos, bien con el clásico esquema CMF, o bien con el esquema de FAC. La utilización de esquemas con taxanos es amplia, habiendo demostrado un beneficio en la terapia adyuvante tanto en pacientes con tumores con ganglios negativos de alto riesgo como en ganglios positivos. En el estudio GEICAM 9906 utilizando PAM50 observó que el beneficio de la adición de paclitaxel a una pauta de FEC era en las pacientes con un fenotipo basal, pero también se observaba un beneficio en las pacientes de tipo luminal (10). Estas observaciones concuerdan con otras efectuadas por otros grupos en el campo de la terapia primaria sistémica (11) y también se ha identificado un grupo de 92 genes asociado a la respuesta a docetaxel en neoadyuvancia (12).

En resumen, las plataformas genómicas han aportado un mayor conocimiento biológico del cáncer de mama y se asocian con la predicción de respuesta en algunos

subtipos intrínsecos. En el grupo de receptores positivos con estadios iniciales, estas herramientas pueden permitir decidir con mayor precisión la necesidad de administrar quimioterapia adyuvante en las enfermas con ganglios negativos o con algún ganglio afecto. En el campo de los tumores HER2 positivo, la terapia anti-HER2 es la que debe administrarse de forma prioritaria y, finalmente en el grupo de tumores de tipo basal, la recomendación es de administrar quimioterapia, a pesar de existir una gran heterogeneidad en este subgrupo de tumores. Por desgracia, estas plataformas no son orientativas del tipo de fármaco que debe recomendarse en cada enferma. Finalmente, es de esperar que con los nuevos equipos de secuenciación masiva del genoma aprendamos muchos más detalles que permitirán poder ofrecer un tratamiento más individualizado para cada paciente, permitiendo mejorar su pronóstico, si bien siempre existirá el reto de detectar de forma temprana la aparición de una resistencia a una terapia determinada que puede limitar la eficacia de una terapia específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclases with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
3. Usary J, Zhao W, Darr D, et al. Predicting drug responsiveness in human cancers using genetically engineered mice. *Clin Cancer Res* 2013;19:4889-99.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
5. Turaga K, Acs G, Laronga Ch. Gene expression profiling in breast cancer. *Cancer Control* 2010;17:177-82.
6. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
8. Buyse M, Loi S, van't Veer LJ, et al. Validation utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
9. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective TransGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:625-31.
10. Bastien R, Rodriguez-Lescure A, Ebbert M, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Medical Genomics* 2012;5:44.
11. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;123:149-57.
12. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:1169-77.

Individualizando la innovación en cáncer de mama HER2 positivo

J. ALBANELL MESTRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

En el último año han concurrido cuatro sucesos de tremenda importancia científica y clínica en el cáncer de mama HER2+ que modifican significativamente la vida de pacientes afectas de esta enfermedad:

1. Aprobación EMA de pertuzumab en primera línea en cáncer de mama metastásico HER2+ en combinación con trastuzumab y docetaxel (ensayo CLEOPRATA).

2. Aprobación EMA de T-DM1 en segunda línea en monoterapia en cáncer de mama metastásico HER2+ (ensayo EMILIA).

3. Aprobación EMA de trastuzumab subcutáneo (ensayo HannaH).

4. Aprobación (acelerada) FDA de pertuzumab neoadyuvante (ensayo NEOSPHERE).

Uno de los grandes retos de la oncología es distinguir las pacientes que se benefician de estas innovaciones frente a las pacientes que no se benefician. En la actualidad, sin embargo, no hay ninguna evidencia consistente con base clínica y estadística que nos permita estratificar adecuadamente a las pacientes para recibir o no pertuzumab o T-DM1, más allá de la selección de pacientes en base a los criterios de elegibilidad de los ensayos pivotaes.

DETERMINACIÓN CORRECTA DE HER2

Siendo este un criterio de inclusión de los ensayos pivotaes, y sabiendo la dificultad en la determinación de HER2, la correcta valoración de esta diana debería ser la primera prioridad. A pesar de guías de consenso internacionales, y también nacionales, sigue sin ser necesario controlar la calidad de la determinación de HER2 y muchos centros del país no se adhieren a los controles de calidad de la SEAP.

CRITERIOS CLÍNICOS

Más allá de la adecuada selección de pacientes en base a los criterios de elegibilidad de los ensayos pivotaes, no disponemos de criterios para tratar o dejar de tratar a subgrupos concretos de pacientes. Los análisis de subgrupos tienen un valor limitado por razones de baja potencia estadística. Sin embargo, conviene conocer al menos información sobre el efecto de la innovación en enfermedad HER2+ en relación a exposición previa a trastuzumab, y en relación a la edad. Respecto al primer punto, el beneficio de pertuzumab o T-DM1 no parece estar relacionada con la exposición previa a trastuzumab en los ensayos pivotaes. En relación a la edad, parece importante evitar sesgos basados en la edad cronológica. Un análisis de subgrupos *ad hoc* del estudio CLEOPRATA sugiere un beneficio y tolerancia globalmente similares en mujeres de menos de 65 años comparado con mujeres mayores. Esta información permite sugerir que el uso de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel no debería limitarse por la edad, si bien conviene enfatizar el manejo pro-activo de las toxicidades y de la monitorización cardíaca. Parece razonable incorporar en la práctica clínica una valoración geriátrica adecuada (y abreviada) para ayudar a la toma de decisiones informadas en las mujeres mayores.

En relación a la opción de trastuzumab subcutáneo, esta modalidad de administración es la preferida por la mayoría de pacientes frente a trastuzumab intravenoso, por lo que en base al estudio pivotal, emerge como una nueva alternativa de administración con la principal ventaja del ahorro de tiempo del paciente en hospital de día.

MARCADORES MOLECULARES

No tenemos marcadores moleculares, más allá de la correcta determinación de HER2, que nos permitan se-

leccionar a pacientes de manera adicional. Además, los estudios traslacionales llevados a cabo en muestras de pacientes del ensayo EMILIA revelan que factores predictivos potenciales de resistencia o menor eficacia de trastuzumab o lapatinib/capecitabina, tales como mutaciones de PI3K, carecen de valor en pacientes tratadas con T-DM1, lo que es consistente con el mecanismo de acción dual de este fármaco (emtansina + trastuzumab). Estudios traslacionales de tumores de pacientes tratadas con pertuzumab neoadyuvante o dentro del ensayo CLEOPRATA tampoco han proporcionado marcadores moleculares de selección. Las mutaciones de PI3K son un marcador de mal pronóstico, pero su utilidad es para el diseño de ensayos combinando terapia anti-HER2 con inhibidores de PI3K. El análisis de subtipos intrínsecos, como *HER2-enriched*, parece identificar a pacientes con mayor probabilidad de beneficio a terapia anti-HER2, pero no hay estudios concluyentes que nos permitan incorporar esta información en la práctica clínica. Probablemente será necesario realizar avances en modelos preclínicos para poder identificar causas de resistencia *de novo* o adquirida a pertuzumab o T-DM1, para luego testarlos en pacientes, antes de poder descartar en la práctica clínica estas terapias en algunas pacientes HER2+ en base a criterios moleculares.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): A phase 3, open-label, multi-centre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):869-78.
2. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al.; PrefHer Study Group. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): An open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14(10):962-70. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8. Epub 2013 Aug 19.
3. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1):89-99.
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
6. Bardia A, Baselga J. Neoadjuvant therapy as a platform for drug development and approval in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6360-70.
7. Baselga J, Cortés J, Im S-A, Clark E, Kiermaier A, Ross G, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC) *Cancer Research* 2012;72(24Supl. 3).

Recomendaciones del manejo de la toxicidad hematológica en la práctica clínica

J. MUÑOZ LANGA

Unidad Oncología Médica. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

El 39 % de los pacientes con cáncer son anémicos en el momento del diagnóstico (Hb < 12 g/dl). De los pacientes no anémicos, el 53 % desarrollará anemia durante el tratamiento de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), por lo que hasta un 67 % de los pacientes con cáncer presentará anemia en algún momento de su enfermedad (1).

Pero no solo los pacientes en tratamiento con QT y/o RT desarrollan anemia. La adición de un agente biológico a un tratamiento estándar (quimioterapia, placebo o el mejor tratamiento de soporte) aumenta el riesgo de anemia un 7 %. Comparado con el tratamiento estándar, los pacientes que reciben tratamiento con agentes biológicos solos, presentan un riesgo relativo de anemia de 1,18 (IC95 %: 1,00 a 1,40), con una incidencia global del 44 %. Este riesgo de anemia es mayor para las pequeñas moléculas inhibitoras de tirosin-kinasa (RR: 1,33; IC95 %: 1,09-1,62) que para los anticuerpos monoclonales (RR: 0,97; p = 0,56) (2).

El tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer debería basarse en cuatro pilares fundamentales, que se exponen a continuación.

IDENTIFICACIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS FACTORES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ANEMIA DEL PACIENTE

La anemia del paciente con cáncer tiene un carácter multifactorial que hay que investigar e intentar corregir antes de iniciar un tratamiento oncológico (Tabla I).

LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA (TSA)

Existe una gran variabilidad en la práctica de la transfusión dependiendo del país, la institución y la especia-

lidad médica. Históricamente, la transfusión de sangre alogénica (TSA) en forma de concentrados de hematíes está indicada en aquellos pacientes con anemia severa (Hb ≤ 8 g/dl) o moderada (Hb 8-10 g/dl) mal tolerada o con compromiso vital (3) (Tabla I).

TABLA I

CAUSAS DE ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

1. *Disminución de la producción de hematíes:*
 - Anemia de procesos crónicos (ancianos, enfermedades crónicas, cáncer, etc.): trastorno de la homeostasis del hierro (déficit funcional de hierro); disminución de la eritropoyesis; respuesta inadecuada a la eritropoyetina; acortamiento de la vida media eritrocitaria
 - Infiltración médula ósea por células tumorales
 - Déficit factores nutricionales: déficit hierro, vitamina B12 y ácido fólico
 - Mielosupresión secundaria tratamiento QT y/o RT
 - Disminución de la producción eritropoyetina: insuficiencia renal; enfermedades crónicas; ancianos
2. *Aumento de la destrucción de hematíes:*
 - Anemia hemolítica autoinmune (anticuerpos)
 - Anemia hemolítica microangiopática (causa mecánica)
 - Hiperesplenismo
 - Efecto citotóxico de la quimioterapia (cisplatino)
3. *Anemia por pérdidas de sangre:*
 - Hemorragia aguda o crónica
 - Cirugía
 - Sangrado intratumoral
 - Pérdida oculta de sangre en heces
4. *Anemia de causa desconocida:* 17 % de los casos

La TSA lleva asociada una serie de riesgos y efectos secundarios (4,5): errores en la administración de componentes sanguíneos o "error transfusional"; riesgo de transmisión de infecciones (bacterianas, víricas, protozoarias y priones); reacciones hemolíticas, alérgicas y aloinmunizaciones; daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI); sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO); un estado de inmunosupresión; un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 1,6; IC95 %: 1,53-1,67) y arterial (OR = 1,53; IC95 %: 1,46-1,61); un aumento de la mortalidad (OR = 1,34; IC95 %: 1,29-1,38); y a la larga, un alto coste económico. A diferencia del riesgo de transmisión de las infecciones víricas clásicas (VHC y VIH), con tasas inferiores a 1/2-4 millones de unidades transfundidas, poco se ha progresado a la hora de reducir el riesgo de complicaciones no infecciosas graves de la TSA. El daño pulmonar agudo (TRALI), los errores transfusionales, las reacciones hemolíticas agudas o la sepsis asociada a la transfusión por contaminación bacteriana son las principales causas de mortalidad.

La mayoría de los estudios que evalúan el impacto de las transfusiones en la supervivencia de los pacientes, encuentran que la TSA aumenta el riesgo de complicaciones graves y de muerte en pacientes críticos, especialmente aquellos que han pasado por una cirugía cardíaca (6,7), y en pacientes con cáncer hospitalizados (5). Algunos de estos estudios han sugerido que el contenido enzimático de los glóbulos rojos almacenados en el banco de sangre pierde a las dos semanas y de manera progresiva su capacidad de transporte de oxígeno y su elasticidad, por lo que no pueden atravesar los capilares de los tejidos. En el acto de la transfusión se produce un aumento rápido del hematocrito y de la viscosidad sanguínea que favorecería eventos trombóticos (8,9).

En un estudio retrospectivo se recogieron datos de 6.002 pacientes intervenidos de una cirugía cardíaca y que habían sido transfundidos bien con concentrados de glóbulos rojos que habían estado almacenados ≤ 14 días (sangre nueva: 2.872 pacientes) o bien con hematíes almacenados > 14 días (sangre vieja: 3.130 pacientes) (10). Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para ajustar los posibles factores de confusión. Los pacientes que recibieron sangre vieja presentaron una tasa de mortalidad hospitalaria más alta (2,8 vs. 1,7 %; $p = 0,004$), así como una mayor frecuencia de complicaciones graves: fracaso renal (2,7 vs. 1,6 %; $p = 0,003$) y sepsis (4 vs. 2,8 %; $p = 0,01$).

Baek y cols. (11) han estudiado los efectos de la TSA en un modelo de conejos de indias con sangre almacenada bajo condiciones estándar durante 2 (sangre nueva), 21 (intermedio) o 28 días (sangre vieja). La transfusión de sangre vieja pero no nueva produjo hemólisis intravascular, hipertensión aguda, lesión vascular y disfunción renal relacionados con la hemoglobina de los hematíes transfundidos. Estos efectos adversos fueron

drásticamente atenuados cuando se administró haptoglobina, molécula de alta afinidad por la Hb capaz de depurarla, en el momento de la transfusión de sangre vieja.

La transfusión de sangre alogénica debería ser aplicada únicamente para el tratamiento de anemias sintomáticas, con compromiso de la oxigenación, siempre que no haya un tratamiento específico de la misma o su corrección no se produzca en la velocidad o en la intensidad deseada, ya que es solo una solución transitoria no exenta de numerosos riesgos o efectos no deseados y, sobre todo, carente de estudios que avalen inequívocamente el beneficio de su administración en la anemia crónica del paciente con cáncer (12).

LAS ERITROPOYETINAS RECOMBINANTES HUMANAS (rHuEPO)

Reciben también el nombre de agonistas del receptor de eritropoyetina (ARE) o agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA). Ante las alarmas que se han suscitado en los últimos años acerca de su seguridad, han surgido numerosas guías clínicas que intentan dar un uso racional de las mismas (Tabla II).

Objetivo del tratamiento de la anemia con ESA

Numerosos estudios aleatorizados y varios metaanálisis han demostrado que las eritropoyetinas aumentan los niveles de hemoglobina (Hb), reducen significativamente las necesidades transfusionales y mejoran la calidad de vida de los pacientes con cáncer y anemia (13). Se ha observado que el mayor incremento en la calidad de vida se produce cuando el nivel de Hb pasa de 11 a 12 g/dl (rango 11-13 g/dl) (14). Este beneficio del tratamiento con rHuEPO parece ser independiente del tipo tumoral, del tratamiento recibido, del tipo de quimioterapia administrada y de la respuesta tumoral obtenida (15). Por eso, las diferentes guías clínicas están de acuerdo en que el objetivo del tratamiento de la anemia en el paciente oncológico con eritropoyetinas debe ser evitar las transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, corrigiendo los niveles de Hb entorno a los 12 g/dl (16-19) (Tabla II).

Momento de inicio del tratamiento de la anemia con ESA

Las guías clínicas recomiendan el uso de ESA en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia que presentan niveles de Hb entre 9 y 11 g/dl o descensos ≥ 2 g/dl, en función de la presencia de síntomas y/o enfermedades crónicas asociadas (Tabla II). Sin embargo, no se han hecho recomendaciones claras para el trata-

TABLA II

RESUMEN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ASCO/ASH, ESMO Y NCCN SOBRE EL MANEJO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y LA ANEMIA RELACIONADA CON EL CÁNCER

	<i>EORTC, 2007 (16)</i>	<i>ASCO/ASH, 2010 (17)</i>	<i>ESMO, 2010 (18)</i>	<i>NCCN, v2.2014 (19)</i>
<i>Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA)</i>				
Indicación del uso de ESA	Pacientes con cáncer en tratamiento con QT y/o RT	Anemia inducida por QT. Minimizar el uso de ESA en pacientes en tto. QT con intención curativa. Valorar riesgos/beneficios con el paciente. Consentimiento informado	Anemia inducida por QT. Usar los ESA con precaución en pacientes en tto. QT con intención curativa	Cáncer e insuficiencia renal crónica. Anemia inducida por QT o tto. paliativo: valorar preferencias del paciente (ESA vs. transfusión). No ESA en pacientes en tto. QT con intención curativa. Consentimiento informado
Objetivo del tratamiento con ESA	Mejorar la calidad de vida y prevenir las transfusiones (grado A)	Disminuir las transfusiones como resultado del aumento de los niveles Hb	Prevenir las transfusiones y sus complicaciones; mejorar la calidad de vida	Puede mejorar la astenia, aumenta los niveles Hb y disminuye la tasa transfusiones
Nivel Hb para inicio tratamiento con ESA	Hb 9-11 g/dl en función de la sintomatología de la anemia Puede considerarse iniciar el tratamiento con Hb < 11,9 g/dl en pacientes asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores individuales, duración y tipo de QT	Hb < 10 g/dl El inicio del tratamiento con Hb 10-12 g/dl debe basarse en un juicio clínico que valore los riesgos, los beneficios, la meta del tratamiento y las preferencias del paciente	Hb ≤ 10 g/dl	Hb ≤ 11 g/dl o un descenso ≥ 2 g/dl en pacientes con anemia sin causa identificada en: – Pacientes asintomáticos con comorbilidad o factores de alto riesgo de anemia – Pacientes sintomáticos
Hb objetivo o Stop ESA	12-13 g/dl	No suficiente evidencia para definir un valor	12-13 g/dl	12 g/dl
Enfermedad tromboembólica (ETE)	Incremento del riesgo 1,6 veces	Riesgo aumentado	RR: 1,67 (IC95 %: 1,35-2,06)	Riesgo aumentado
Supervivencia	No clara la influencia de los ESA en la supervivencia global de los pacientes anémicos con cáncer	Aumento del riesgo de muerte. Valorar riesgo/beneficio con el paciente	No clara la influencia de los ESA en la supervivencia. En pacientes con QT no se observa un aumento de la mortalidad	Posible disminución de la supervivencia. Acortamiento del tiempo a la progresión

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (Continuación)

RESUMEN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ASCO/ASH, ESMO Y NCCN SOBRE EL MANEJO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y LA ANEMIA RELACIONADA CON EL CÁNCER

	<i>EORTC, 2007 (16)</i>	<i>ASCO/ASH, 2010 (17)</i>	<i>ESMO, 2010 (18)</i>	<i>NCCN, v2.2014 (19)</i>
<i>Transfusión de sangre alogénica (TSA)</i>				
Recomendaciones	Evaluar transfusión de glóbulos rojos si Hb < 9 g/dl en pacientes en tratamiento con QT y/RT	La transfusión dependerá de la severidad de la anemia y de las circunstancias clínicas del paciente		<ul style="list-style-type: none"> – Anemia asintomática con comorbilidades o riesgo alto de anemia severa: mantener Hb entre 7-9 g/dl – Anemia sintomática: mantener Hb entre 8-10 g/dl – Anemia con ángor o IAM: mantener Hb ≥ 10 g/dl
Seguridad de la transfusión				Aumentado de los ETE. Posible disminución de la supervivencia
<i>Suplementos de hierro</i>				
Recomendaciones	No hay evidencia de una mayor respuesta a los ESA con la adición de suplementos orales de hierro (grado B). Hay evidencia de mejoría en la respuesta a ESA con suplementos de hierro i.v. (grado B).	Determinación parámetros ferrocinéticos al inicio y su monitorización (sideremia, IST y ferritina). Reposición de hierro cuando ferritina < 100 e IST < 20 % (déficit absoluto). Parece que hierro i.v. es más eficaz que el hierro oral	Determinación de parámetros ferrocinéticos al inicio y su monitorización. En pacientes con deficiencia de hierro (no específica), la suplementación de hierro i.v. consigue mayores aumentos de Hb en comparación con el hierro oral o la no suplementación	Determinación de parámetros ferrocinéticos al inicio y su monitorización (sideremia, IST y ferritina). Reposición de hierro vía i.v. cuando ferritina < 800 o IST < 50 % (incluye déficit funcional y absoluto de hierro)
Seguridad				No administrar en pacientes con infección activa. La mayoría de los efectos secundarios graves se asocian al hierro dextrano

QT: quimioterapia. RT: radioterapia. Hb: hemoglobina. ETE: Eventos tromboembólicos. i.v.: intravenoso. IST: índice de saturación de transferrina.

miento de la anemia leve o grado 1 (Hb entre 10-12 g/dl), a pesar de que su prevalencia puede ser mayor del 60 % en casi todos los tipos de cáncer. Para la guía de la ASCO/ASH (17), el inicio del tratamiento con cifras

de Hb entre 10-12 g/dl debe basarse en un juicio clínico que valore los riesgos, los beneficios, la meta del tratamiento y las preferencias del paciente. Para la guía de la EORTC (16), puede considerarse iniciar el tratamiento

con Hb < 12 g/dl en pacientes anémicos asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores de riesgo (Tabla II).

Seguridad del tratamiento de la anemia con ESA

Datos procedentes de 8 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo han sugerido que el tratamiento con ESA podría tener un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer (20). Esto hizo que la FDA incluyera un “black box warning” a la utilización de los ESA en pacientes oncológicos y que desarrollara un programa de manejo del riesgo conocido como REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Sin embargo, solo cuatro de estos trabajos fueron diseñados con el objetivo primario de evaluar el impacto de los ESA sobre la supervivencia de los pacientes. Además, en estos 8 ensayos se realizó un uso inapropiado o no debido de la terapia eritropoyética fuera de las indicaciones aprobadas en las fichas técnicas de los productos o fuera de las recomendaciones de las guías clínicas (uso “off label” de los ESA) (20).

Durante este tiempo se han publicado también datos de 6 ensayos aleatorizados controlados por placebo que no han encontrado ese impacto negativo en la supervivencia. En todos estos estudios excepto uno, el objetivo primario fue la supervivencia y en la mayoría de ellos se hacía un uso de las eritropoyetinas más cercano a las indicaciones y recomendaciones de las guías clínicas (“On-Label Use”) (20).

En los últimos años, 3 metaanálisis han mostrado un incremento de la mortalidad en pacientes con cáncer que recibían ESA (21-23). Sin embargo, en el metaanálisis de la Cochrane (22), cuando el análisis se realizó con los datos de los pacientes que recibieron quimioterapia concomitante con ESA (objetivo primario del metaanálisis), no se observó aumento de la mortalidad (HR = 1,10, IC95 %: 0,98-1,24), ni disminución en la supervivencia (HR = 1,04; IC95 %: 0,97-1,11) de los pacientes tratados con ESA frente a los pacientes con placebo o mejor tratamiento de soporte.

Por otra parte, 7 metaanálisis publicados desde el 2006 no han observado ningún efecto de los ESA sobre la supervivencia libre de progresión o global de los pacientes con cáncer en tratamiento QT (20).

De todos los resultados obtenidos de los diferentes ensayos aleatorizados y revisiones sistemáticas anteriores y mientras no dispongamos de más datos, se desprende que podemos tratar la anemia inducida por quimioterapia con agentes eritropoyéticos si hacemos un uso debido (“on label”) de las eritropoyetinas dentro de las indicaciones de las fichas técnicas de los productos y/o de las recomendaciones de las guías clínicas, valorando los riesgos y beneficios en cada paciente.

ASOCIACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO AL TRATAMIENTO CON ESA

En los últimos años, 7 ensayos clínicos aleatorizados han valorado el papel de la asociación de hierro oral y/o intravenoso (i.v.) al tratamiento con ESA en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia, uno en pacientes con déficit absoluto de hierro (24), tres en pacientes con déficit funcional de hierro (25-27), uno en pacientes sin déficit de hierro (absoluto ni funcional) (28) y dos en pacientes sin déficit absoluto de hierro (29,30). Seis de los 7 ensayos encontraron que comparado con la administración de factores eritropoyéticos solos o combinados con hierro oral, el uso concomitante de hierro “i.v.” con ESA puede mejorar la respuesta hematológica y disminuir la tasa de transfusiones en pacientes con deficiencia absoluta o funcional de hierro.

Un metaanálisis, comunicado en forma de abstract (31), que incluye los 7 estudios aleatorizados anteriores con un total de 1.777 pacientes con anemia inducida por QT, muestra que la administración de hierro oral o intravenoso con ESA reduce la tasa de transfusión en comparación con ningún hierro; y que el hierro por vía intravenosa, pero no el hierro por vía oral, se asocia con mejores tasas de respuesta hematopoyéticas en comparación con el tratamiento solo con ESA. No se observaron diferencias en los efectos adversos.

NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NIQ)

La neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) es un factor de riesgo de infección asociado a una mayor morbi-mortalidad y una toxicidad limitante de dosis que obliga en muchas ocasiones a reducir la dosis de citostáticos o a retrasar la administración del tratamiento. Esto puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente e incluso disminuir la eficacia del tratamiento, sobre todo cuando la intención es curativa o prolongar la supervivencia.

De los ensayos clínicos aleatorizados y de varios metaanálisis podemos sustraer que el tratamiento y/o profilaxis de la NIQ con factores de crecimiento mieloide (CSF) (32):

- Reduce la incidencia, duración y severidad de la neutropenia inducida por QT en tumores sólidos y hematológicos (carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de mama, sarcomas y linfomas no-Hodgkin).

- Permite la administración de dosis plenas de QT, la posibilidad de completar el número de ciclos planeados y el aumento de la intensidad o densidad de dosis, mejorando la respuesta terapéutica, el control tumoral y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama, linfomas de alto grado, cáncer de pulmón y cáncer de ovario.

- Reduce el coste de la neutropenia febril (NF) al disminuir el número de estancias hospitalarias y las ne-

cesidades de antibióticos intravenosos durante el tratamiento de QT.

— Dos metanálisis (33,34), con estudios publicados hasta el 2007, confirmaron la eficacia de la profilaxis con CSF en disminuir la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, pero no se encontró un beneficio significativo en términos de respuesta tumoral y supervivencia.

— En un metaanálisis más reciente (35), se demuestra que la profilaxis primaria con G-CSF produce una reducción del riesgo de NF (RR: 0,54; IC95 %: 0,43 a 0,67); un aumento relativo de la intensidad de dosis de QT administrada (diferencia del 8,4 %; p = 0,001); y por primera vez, una reducción del riesgo de muerte relacionada con la infección (RR = 0,55; IC95 %: 0,33 a 0,90) y del riesgo de muerte temprana durante la QT (RR = 0,60; IC95 %: 0,43 a 0,83).

PROFILAXIS PRIMARIA CON CSF

Se define como el uso de CSF para prevenir la aparición de neutropenia febril (NF) en el 1^{er} ciclo de quimioterapia, donde todavía no se ha producido ningún episodio, basándose en el riesgo de sufrir un episodio de NF.

La necesidad de soporte con G-CSF debe ser evaluada individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia valorando el riesgo global de neutropenia febril (NF). En esta valoración debe tenerse en cuenta no solo el tipo de QT sino también factores individuales del paciente que puedan incrementar el riesgo de NF y la intención del tratamiento que se va a administrar. Este proceso de valoración debería realizarse en cuatro pasos (32) (Fig. 1):

— Paso 1. Identificar el riesgo de NF asociado al esquema de quimioterapia elegido:

- Esquemas de QT con riesgo de NF > 20 %: profilaxis primaria con CSF indicada.
- Esquemas con riesgo de NF del 10 -20 %: la profilaxis primaria con G-CSF debe ser considerada en pacientes con factores de riesgo.
- Esquemas con riesgo de NF < 10 %: profilaxis con CSF no indicada.

— Paso 2. Identificar factores de riesgo asociados al paciente que puedan aumentar el riesgo de NF: existen determinadas circunstancias o características del paciente que pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas o de NF en las que el uso de CSF estaría recomendado aún cuando el riesgo de NF inherente al esquema de QT empleado fuera menor del 20 % (Fig. 1).

— Pasos 3 y 4. Definir el riesgo global de NF y considerar la intención de tratamiento: podemos considerar 3 situaciones o intenciones de tratamiento: a) curativa, adyuvante o neoadyuvante; b) prolongación de la supervivencia; y c) paliativa o control de síntomas. La reco-

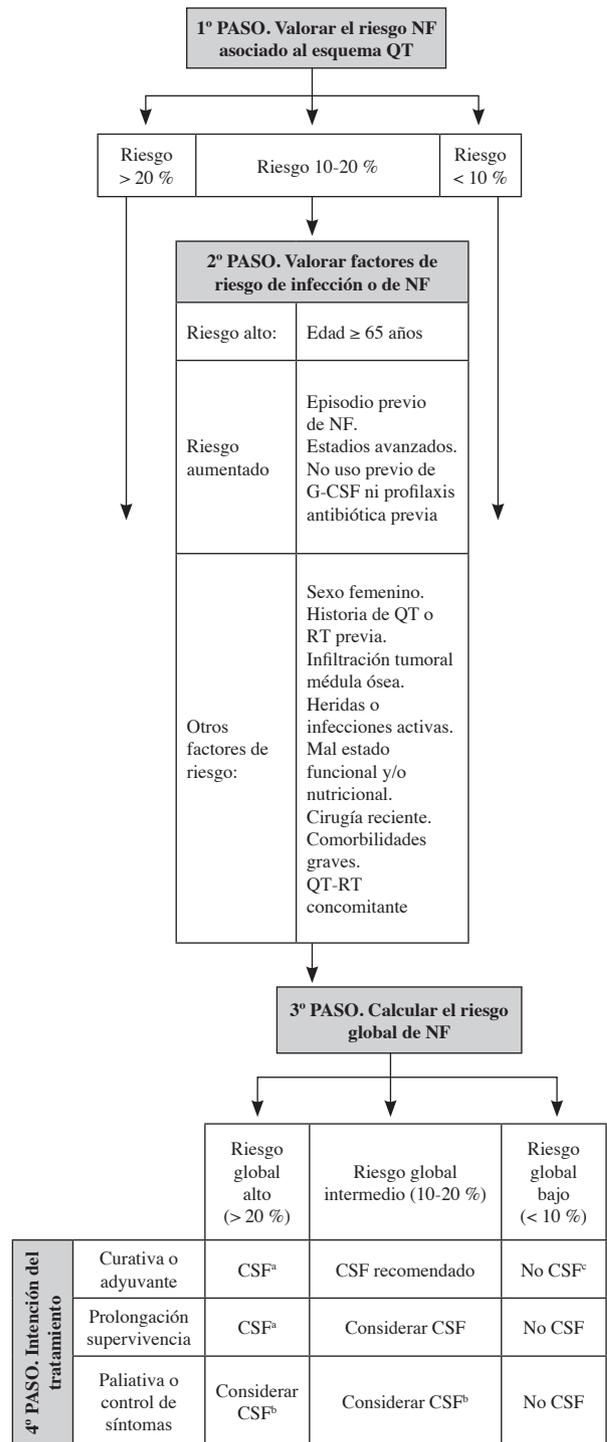


Fig. 1. Algoritmo para el uso de CSF en la profilaxis primaria. ^aNivel de evidencia 1 para G-CSF. ^bSi el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico, el uso de CSF es razonable; pero si el riesgo está determinado solo por el esquema de QT deberían explorarse otras alternativas como la reducción de dosis o el cambio a un esquema menos mielotóxico. ^cPodría ser considerada la profilaxis si el paciente tuviera un riesgo significativo de complicación médica severa como consecuencia de una fiebre neutropénica, incluida la muerte -adaptado de Muñoz-Langa J, et al. (32).

mendación del uso profiláctico de CSF vendría dado en función del riesgo global de NF y de la intención de tratamiento (Fig. 1). En líneas generales:

- *Paciente con riesgo global alto de NF (> 20 %):* profilaxis primaria con CSF indicada con grado de evidencia 1, si la intención de tratamiento es curativa, adyuvante o prolongación de la supervivencia. En una situación paliativa o de control de síntomas puede considerarse el uso profiláctico de CSF si el paciente presenta factores de riesgo. Si el riesgo está determinado solo por el esquema de quimioterapia deberían explorarse otras alternativas como la reducción de dosis o el cambio a un esquema menos mielotóxico.

- *Riesgo global intermedio (10-20 %):* la profilaxis primaria con G-CSF estaría recomendada cuando la intención de tratamiento fuese curativa o adyuvante. Cuando la intención de tratamiento es prolongar la supervivencia del paciente se podría considerar el uso de G-CS. No obstante, cuando solo se pretende el control de síntomas, la profilaxis primaria podría ser considerada si el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico y no por el esquema de QT.

- *Riesgo global bajo (< 10 %):* la profilaxis con CSF no está indicada; sin embargo, cuando la intención es curativa o adyuvante, la profilaxis podría ser considerada si el paciente tuviera un riesgo significativo de complicación médica severa como consecuencia de una fiebre neutropénica, incluida la muerte.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Se define como el uso de CSF para prevenir subsiguientes episodios de fiebre neutropénica o neutropenia limitante de dosis en pacientes que ya han presentado un primer episodio en un ciclo previo. Tras un episodio de NF o neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia si no se ha administrado previamente CSF o en situaciones donde las reducciones o retrasos de dosis estén asociadas a un mal pronóstico de la enfermedad.

USO DE LOS CSF EN EL TRATAMIENTO DE LA NF

Se define como el uso de CSF en pacientes que presentan un episodio de fiebre neutropénica. Comparado con el uso profiláctico, existe menos evidencia científica que soporte el uso terapéutico de CSF como adyuvante de los antibióticos en el tratamiento de la FN.

En dos metanálisis (36,37) y un ensayo aleatorizado reciente (38) se demuestra que el uso de CSF en el tratamiento de la FN produce una reducción de la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos i.v. en los pacientes que recibieron CSF,

pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.

Ante un episodio de fiebre neutropénica podemos encontrarnos con tres escenarios:

- *Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con CSF (filgrastim, lenograstim o sargramostim):* deberían continuar con CSF de forma terapéutica.

- *Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con CSF pegilado (pegfilgrastim):* no deberían ser tratados con CSF adicional.

- *Pacientes que no recibieron profilaxis con CSF:* se recomienda el uso terapéutico de CSF en función de la presencia de factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección. Estos factores incluyen: edad > 65 años, sepsis, neutropenia prolongada (> 10 días) o profunda (neutrófilos < 100/ μ l), neumonía, infección fúngica sistémica, episodio previo de FN y hospitalización. Si el paciente presenta factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección, se debería considerar el tratamiento con CSF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F. The risk for anemia with targeted therapy for solid tumors. *The Oncologist* 2012; 17:715-24.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts - blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340(6):438-47.
4. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14(Suppl 1):43-56.
5. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377-81.
6. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16.
7. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:592-8.
8. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011;16(Supl. 3):3-11.
9. Blasi B, D'Alessandro A, Ramundo N, Zolla L. Red blood cell storage and cell morphology. *Transfus Med* 2012;22(2):90-6.
10. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358(12):1229-39.
11. Baek JH, D'Agnillo F, Vallelia F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest* 2012;122(4):1444-58.

12. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4686-94.
13. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):489-98.
14. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: Anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998;25(3 Supl. 7):43-6.
15. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3412-25.
16. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43(2):258-70.
17. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996-5010.
18. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline for use. *Ann Oncol* 2010;21(supl. 5):v244-v247.
19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 2.2014. Edited 24/07/2013.
20. Muñoz-Langa J. Seguridad en el tratamiento de la anemia. *Calidad de Vida en Oncología* 2010;8:38-53.
21. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532-42.
23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(11):E62-71.
24. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.
25. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12(2):231-42.
26. Hedenus M, Birgegård G, Nasman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21:627-32.
27. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1611-8.
28. Pedrazzoli P, Farris A, Del PS, Del GF, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1619-25.
29. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, Averyanova S, Ciuleanu TE, Shao J, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol* 2010;85(9):655-63.
30. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011;29(1):97-105.
31. Mhaskar R, Wao H, Kumar A, et al. Role of iron supplementation to erythropoiesis stimulating agents in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients: A systematic review and meta-analysis [abstract]. *Blood* 2010;116(Supl. 21):Abstract 2055.
32. Muñoz-Langa J, Gascón P, De Castro J. SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol* 2012;14:491-8.
33. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003189. DOI: 10.1002/14651858.CD003189.pub4.
34. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147(6):400-11.
35. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.
36. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4198-214.
37. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;10(3):181-8.
38. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: A multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):31-8.

Denosumab: hacia un nuevo estándar en el tratamiento de la destrucción ósea inducida por el cáncer

J.A. GARCÍA SÁENZ¹, C. BUENO MUIÑO²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

²Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

Las metástasis óseas representan un problema muy relevante en oncología particularmente en cáncer de mama, próstata, pulmón y en otros tumores sólidos. Además del deterioro funcional y el dolor, las metástasis óseas producen complicaciones locales irreversibles que condicionan gran morbilidad e impactan en la supervivencia de los pacientes. Por esta razón, la prevención de estos eventos esqueléticos conseguirá que los pacientes oncológicos vivan mejor tanto desde un punto de vista físico, emocional, funcional y social.

Durante las últimas dos décadas y hasta hace unos meses, los bifosfonatos habían representado la opción terapéutica para prevenir las complicaciones esqueléticas derivadas de las metástasis óseas. Sin embargo, los bifosfonatos precisan una infusión mínima de 15 minutos, son potencialmente nefrotóxicos, pueden producir reacciones infusionales y, a pesar de su eficacia, la mitad de los pacientes van a presentar finalmente una complicación esquelética irreversible. Por estas razones precisábamos nuevos tratamientos que han venido del mayor conocimiento de los mecanismos de formación y reabsorción del hueso.

RANK-L es el ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear NFκB, mediador de la activación de los osteoclastos. Cuando las células tumorales invaden el hueso secretan factores de crecimiento que estimulan la producción de RANKL y favorecen la reabsorción ósea. RANKL es una diana terapéutica en las enfermedades asociadas a reabsorción ósea. Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano diseñado con el objetivo de unirse y neutralizar la actividad de RANKL. Después de un desarrollo preclínico y clínico donde se documentó la eficacia y seguridad de denosumab, se realizaron 3 estudios fase III que compararon denosumab con ácido zoledrónico para prevenir y retrasar las complicaciones esqueléticas irreversibles en pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama,

cáncer de próstata, así como otros tumores sólidos (1-3).

Se ha realizado un análisis combinado de estos 3 estudios englobando alrededor de 6.000 pacientes (4). Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en este estudio conjunto se muestran en las tablas I y II. Denosumab fue más eficaz que el ácido zoledrónico en lo que se refiere a retrasar significativamente el riesgo del primer y los sucesivos eventos esqueléticos. El tiempo mediano de aparición de la primera complicación esquelética fue de 27 meses con denosumab y 19 meses con ácido zoledrónico (Fig. 1). No se encontraron diferencias en la supervivencia global, excepto en el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón: la supervivencia global fue estadísticamente superior a favor de denosumab (9,5 vs. 8,0 meses) (5). En líneas generales la incidencia de eventos adversos fue similar

TABLA I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS ESTUDIOS PIVOTALES DE PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Características (%)	Denosumab (n = 2.862)	Zoledrónico (n = 2.861)
Hombres	1.546 (54)	1.512 (53)
Mujeres	1.316 (46)	1.349 (47)
Edad	63 años	63 años
ECOG ≤ 1	2.585 (90)	2.546 (89)
Metástasis viscerales	1.187 (42)	1.154 (40)
Eventos esqueléticos previos	1.112 (39)	1.157 (40)

TABLA II

DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS ESTUDIOS PIVOTALES DE PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Tumor primario (%)	Denosumab (n = 2.862)	Zoledrónico (n = 2.861)
Mama	1.026 (36)	1.020 (36)
Próstata	950 (33)	951 (33)
CPNCP	350 (12)	352 (12)
Mieloma múltiple	87 (3)	93 (3)
Otros tumores	449 (15)	443 (15)

TABLA III

EVENTOS ADVERSOS SERIOS MÁS RELEVANTES ACONTECIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON DENOSUMAB O ZOLEDRÓNICO, DEL ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS ESTUDIOS PIVOTALES DE PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

	Zoledrónico	Denosumab
Reacciones agudas	20,2 %	8,7 %
Toxicidad renal	11,2 %	9,8 %
Hipocalcemia	5,0 %	9,6 %
Hipofosfatemia	1,1 %	2,1 %
Osteonecrosis mandibular	1,3 %	1,8 %

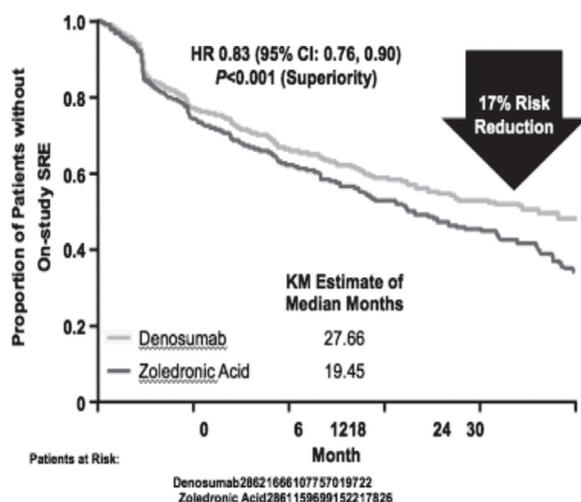


Fig. 1. Resultados del objetivo primario de eficacia (tiempo al primer evento esquelético) del análisis conjunto de los estudios pivotaes de prevención de las complicaciones esqueléticas de las metástasis óseas.

con ácido zoledrónico y denosumab, excepto que este último se asoció con menor riesgo de toxicidad renal y de reacciones agudas infusionales (Tabla III).

En resumen, el inhibidor de RANKL denosumab es mejor opción para el manejo de las metástasis óseas de los pacientes con cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
2. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
3. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32.
4. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1823-9.
5. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3082-92.

Personalizando el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: panitumumab, más allá del KRas

F. RIVERA HERRERO, Y. BLANCO MESONERO, C. LÓPEZ LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

En la última década hemos asistido a un progreso importante en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que se ha traducido en una mayor supervivencia de los pacientes y en una mejoría en su calidad de vida. A dicho progreso ha contribuido la incorporación de los rescates quirúrgicos y de nuevos tratamientos biológicos pero también la personalización de dichos tratamientos. En este sentido es destacable la consolidación del análisis mutacional de los genes KRas y NRas como biomarcador que permite seleccionar los pacientes con CCRm que pueden beneficiarse del tratamiento con monoclonales anti-EGFR (panitumumab y cetuximab).

Ras es una familia de oncogenes que incluye KRas, NRas y HRas. En el CCR las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 2 (codones 12,13) de KRas (en torno al 40 % de los pacientes) y menos frecuentemente, y de forma excluyente, en los exones 3 (codones 59,61) y 4 (codones 117,146) de KRas (en torno al 10 % de los pacientes que tienen KRas exón 2 no mutado) y en los exones 2 y 3 y en menor medida 4 de NRas (otro 10 % de los pacientes que tienen KRas exón 2 no mutado). Globalmente aproximadamente un 20 % de los pacientes que son KRas exón 2 no mutado, tienen alguna de estas “otras” mutaciones en K-NRas.

MUTACIONES EN KRas EXÓN 2 Y RESISTENCIA A PANITUMUMAB

Dado que cuando Ras se encuentra mutado la transmisión de la señal se activa patológicamente por debajo del receptor EGFR, se postuló que estas mutaciones podrían implicar resistencia a los monoclonales anti-EGFR (panitumumab y cetuximab). En un principio se estudiaron solo las mutaciones en KRas exón 2 (la localización más frecuente de las mutaciones activadoras de Ras en

CCRm) y algunos análisis retrospectivos de estudios fase II sugerían un posible valor predictivo negativo para eficacia de cetuximab. Sin embargo para establecer de una forma sólida el valor como biomarcador de estas mutaciones en KRas exón 2 era preciso su validación en un estudio randomizado y esto se hizo en el estudio 20020408 que es un fase III que comparó panitumumab vs. tratamiento solo de soporte en pacientes con CCRm refractarios a quimioterapia. En este estudio se randomizaron 463 pacientes, observándose en el global del estudio un aumento significativo en SLP (HR 0,54) y respuesta con panitumumab, observándose el beneficio con panitumumab solo en los pacientes con KRAS exón 2 no mutado (PFS, HR: 0,45) (1), no viéndose diferencias al administrar panitumumab en los pacientes con mutaciones. También se confirmó posteriormente este valor predictivo negativo para eficacia de panitumumab de las mutaciones en KRas exón 2 en CCRm en la primera línea en combinación con FOLFOX –fase III PRIME (2): efecto deletéreo al añadir panitumumab en mutados; beneficio en SLP, Rta y Sv en no mutados– y en la segunda línea en combinación con FOLFIRI –fase III 181 (3): similar eficacia al añadir panitumumab en mutados; beneficio en SLP y Rta y tendencia en Sv, en no mutados– o con irinotecán –fase III PICCOLO (4): efecto detrimental al añadir panitumumab en mutados; beneficio en SLP y tendencia en Sv, en no mutados–.

“OTRAS” MUTACIONES EN Ras (K-N Ras) Y RESISTENCIA A PANITUMUMAB

Como ya se comentó antes, en torno al 20 % de los pacientes con KRas exón 2 no mutado tienen “otras” mutaciones en KRas (exones 3,4) o en NRas (exones 2,3,4). Desde un punto de vista teórico estas otras mutaciones en Ras podrían implicar también resistencia al

tratamiento con monoclonales anti-EGFR en CCRm pero para validar esto era preciso disponer de estudios randomizados adecuados y el primer estudio en que se ha realizado un análisis de esta cuestión ha sido el PRIME (5). En este estudio fase III se randomizaron 1.183 pacientes con CCRm en primera línea a ser tratados con FOLFOX *vs.* FOLFOX-panitumumab. El objetivo principal era la SLP y se incluía en el diseño el análisis del valor predictivo de las mutaciones en Ras (se dispuso de dicho análisis en 1.096 pacientes). Ya se comentó antes cómo en un primer momento se analizaron solo las mutaciones en KRas exón 2 y se observó cómo en presencia de estas el añadir panitumumab resultaba detrimental (SLP: HR 1,27, $p = 0,02$), aumentando en cambio la eficacia en los KRas exón 2 no mutado (SLP, Rta y Sv). Posteriormente lo que se hizo fue determinar en 639 de los 656 pacientes sin mutaciones en KRas exón 2 la existencia de “otras” mutaciones en K-NRas. Se hizo de forma paralela mediante secuenciación Sanger y el test de Transgenomic (WAVE-based surveyor), siendo concordantes los resultados y observándose globalmente “otras” mutaciones en el 17 % de los pacientes (4 % KRas exón 3; 6 % KRas exón 4; 3 % NRas exón 2 y 4 % NRas exón 3). En estos 108 pacientes con “otras” mutaciones en K-NRas se vieron de nuevo resultados que tendían a ser detrimentales al añadir panitumumab (SLP, HR: 1,28, $p = 0,32$), concentrándose el beneficio con panitumumab en los pacientes sin mutaciones en K-NRas, tanto en SLP (mediana 10,1 *vs.* 7,9 m; HR 0,72, $p = 0,004$) como en supervivencia (mediana 25,8 *vs.* 20,2; HR 0,77, $p = 0,009$). A raíz de la publicación de este hallazgo la ficha técnica del panitumumab fue modificada en el 2013 limitando la indicación de panitumumab solo a los pacientes con CCRm y sin mutaciones en K-NRas. Posteriormente se ha comunicado también falta de eficacia del panitumumab en el subgrupo de pacientes con KRas exón 2 no mutado pero con “otras” mutaciones en K-NRas en otros estudios randomizados como el anteriormente mencionado fase III de panitumumab en tercera línea 20020408 (6), o el fase II randomizado PEAK (7). El PEAK randomizó 285 pacientes con CCRm KRas exón 2 no mutado en primera línea a FOLFOX-panitumumab *vs.* FOLFOX-bevacizumab. El objetivo principal era la SLP y en el global de los pacientes incluidos no se vieron diferencias significativas (10,9 *vs.* 10,1 m respectivamente; HR 0,84, $p = 0,22$). Sin embargo cuando se analizaron otras mutaciones en K-NRas (fue posible analizarlas en 221 pacientes y el 23 % tenían mutaciones) se vio una SLP significativamente superior en el brazo con panitumumab en los 170 pacientes sin mutaciones en K-NRas (13 *vs.* 10,1 m, HR 0,66, $p = 0,03$) mientras que en los 51 pacientes con otras mutaciones en K-NRas la SLP tendía a ser mejor en el brazo con bevacizumab (8,4 *vs.* 8,8 m, HR 1,13, $p = 0,68$).

MUTACIONES EN Ras Y RESISTENCIA A CETUXIMAB

Hallazgos similares en cuanto al valor de las mutaciones en KRas exón 2 como biomarcador de no eficacia en CCRm se observaron con cetuximab tanto en tercera línea –fase III NCIC CO.17 (8)– como en primera –fase III CRYSTAL (9) y fase II randomizado OPUS (10)–.

Con respecto a las “otras” mutaciones en K-NRas recientemente se comunicó el análisis realizado en el fase III FIRE-3 (11) que randomizó 705 pacientes con CCRm (592 eran KRas exón 2 no mutado; en 407 de estos pacientes se pudo analizar la presencia de “otras” mutaciones en K-NRas y 65 pacientes –el 16 %– las presentaban) en primera línea a ser tratados con FOLFIRI-cetuximab *vs.* FOLFIRI-bevacizumab. En este análisis se sugiere un valor predictivo negativo para tratamiento con cetuximab de las “otras” mutaciones en K-NRas. Aunque están pendientes de comunicarse los análisis de las otras mutaciones en K-NRas de los estudios CRYSTAL y OPUS, recientemente se ha modificado también la ficha técnica del cetuximab restringiéndose su indicación a los pacientes sin mutaciones en K-NRas.

MUTACIONES EN BRaf Y RESISTENCIA A MONOCLONALES ANTI-EGFR

Desde el punto de vista patogénico parecía interesante estudiar un posible valor predictivo negativo para eficacia de los anti-EGFR en el tratamiento del CCRm de estas mutaciones que son excluyentes con respecto a las mutaciones en K-NRas y se dan en un 8 % de los pacientes con K-Ras exón 2 no mutado. Todos los estudios coinciden en observar un claro valor pronóstico adverso de la presencia de dichas mutaciones en CCRm pero en cambio no está claro su valor predictivo de resistencia a monoclonales anti-EGFR. Existen estudios que sugieren que los pacientes con estas mutaciones no se beneficiarían del tratamiento con anti-EGFR como el estudio de Di Nicolantonio –no respuestas con cetuximab o panitumumab en monoterapia (12)–, el fase III PICCOLO –efecto detrimental al añadir panitumumab a irinotecán en segunda línea (4)– o el fase III COIN –no beneficio de añadir cetuximab a combinaciones con oxaliplatino en primera línea (13)–. Sin embargo cuando se realizó este análisis en otros estudios (PRIME y CRYSTAL), aunque el pronóstico era claramente peor en los pacientes con mutaciones en BRaf, sí parecía haber una discreta tendencia hacia mayor eficacia al añadir anti-EGFR, aunque el escaso número de pacientes con BRaf mutado en estos estudios no permitía extraer conclusiones sólidas –PRIME (5): 54 pacientes; SLP 6,1 *vs.* 5,4 m, HR: 0,58, $p = 0,12$; Sv 10,5 *vs.* 9,2 m, HR: 0,9, $p = 0,76$; CRYSTAL (14): 59 pacientes; SLP 8 *vs.* 5,6 m, HR: 0,93, $p = 0,86$; Sv 14,1 *vs.* 10,3 m, HR: 0,91, $p = 0,74$ –.

OTROS POSIBLES BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE EFICACIA DE MONOCLONALES ANTI-EGFR

Estudios retrospectivos y no randomizados sugieren que otros biomarcadores podrían ser predictores de menor eficacia con monoclonales anti-EGFR: mutaciones en el exón 20 de PIK3CA (15), niveles bajos de expresión de ligandos (EREG/AREG) (16,17), o pérdida de expresión de PTEN (18) y quizás también otros menos estudiados como ciertos polimorfismos en FcγR (19) o ciertos micro-RNAs (20). Sin embargo ninguno de estos biomarcadores ha sido adecuadamente validado en estudios prospectivos y no son de utilidad a día de hoy en la clínica diaria, aunque su papel debería ser aclarado en el futuro en busca de una mejor selección de los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento con anti-EGFR.

DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES PARA ANTI-EGFR EN SANGRE PERIFÉRICA ("BIOPSIA LÍQUIDA")

Existen estudios que sugieren que el estatus mutacional de KRas del tumor en CCRm puede ser fiablemente determinado en sangre periférica (correlación con estatus mutacional en biopsia tumoral > 90 %), bien determinándolo en CTCs (21), o bien determinándolo en DNA tumoral libre circulante (22). Igualmente podrían detectarse en sangre periférica otros biomarcadores tumorales que ahora determinamos en el tumor y esto facilitaría mucho la aplicación en la clínica de estos biomarcadores e incluso su determinación repetida a lo largo del tiempo buscando cambios dinámicos en el tumor.

APARICIÓN DE MUTACIONES EN Ras TRAS TRATAMIENTO CON MONOCLONALES ANTI-EGFR

Se han publicado recientemente estudios (23,24) que sugieren que en CCRm originalmente sin mutaciones en Ras, tras el tratamiento con monoclonales anti-EGFR, en el 38-60 % de los pacientes aparecen mutaciones en Ras tras una mediana de 5-6 meses de tratamiento, posiblemente por una selección de clones resistentes. La aplicabilidad clínica de este hallazgo en el sentido de posibles cambios en el tratamiento tras la detección de estas mutaciones "de novo" en Ras está por determinar, pero sin duda es una línea de investigación interesante para el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase iii trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):107-16.
- Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.): abstr 3523.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
- Patterson SD, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.): abstr 3617.
- Rivera F, Karthaus M, Fasola G, et al. KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase 2 study of 1st-line treatment with FOLFOX6+panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS mCRC. ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, julio 2013.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
- Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. European Cancer Congress 2013; Abstract LBA17.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5705-12.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
- Mao C, Yang ZY, Hu XF, et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2012;23(6):1518-25.
- Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C, et al. High epiregulin (EREG) gene expression plus K-ras wild-type (WT) status as predictors of cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer (ACRC): Results from NCIC CTG CO.17 -A phase III trial of cetuximab versus best supportive care (BSC). *J Clin Oncol* 2009;27(Supl.):15s (abstr 4016).
- Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H, et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5068-74.
- Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Loss of PTEN expression as a predictor of resistance to anti-EGFR monoclonal therapy in metastatic colorectal cancer: Evidence from retrospective studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(6):1647-55.
- Rodríguez J, Zarate R, Bandres E, et al. Fc gamma receptor polymorphisms as predictive markers of cetuximab efficacy in epi-

- dermal growth factor receptor downstream-mutated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(12):1774-80.
20. Zarate R, Boni V, Bandres E, Garcia-Foncillas J. MiRNAs and LincRNAs: Could they be considered as biomarkers in colorectal cancer? *Int J Mol Sci* 2012;13(1):840-65.
 21. Yen LC, Yeh YS, Chen CW, et al. Detection of KRAS oncogene in peripheral blood as a predictor of the response to cetuximab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4508-13.
 22. Morgan SR, Whiteley J, Donald E, et al. Comparison of KRAS mutation assessment in tumor DNA and circulating free DNA in plasma and serum samples. *Clin Med Insights Pathol* 2012;5:15-22.
 23. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486(7404):532-6.
 24. Diaz LA Jr, Williams RT, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486(7404):537-40.

Largos supervivientes en cáncer de pulmón

R. GARCÍA CAMPELO, J. MOSQUERA MARTÍNEZ, A. MOLINA DÍAZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario. A Coruña

El cáncer de pulmón (CP) constituye la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Se estima que en el año 2012, se diagnosticaron 1.824,701 millones de nuevos casos en el mundo, con cifras de mortalidad en torno a 1,5 millones de muertes anuales (1). Aproximadamente el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) supone el 85 % de todos los casos de CP, y la supervivencia global a 5 años para esta enfermedad se sitúa alrededor de un 16 % (2). Una de las principales causas de esta baja supervivencia a largo plazo, es que la gran mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, y hoy en día, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo, el CNMP metastásico sigue siendo considerado como una enfermedad incurable, en la que la quimioterapia convencional ofrece discretas mejorías en términos de supervivencia global (SG).

Determinar el pronóstico de un paciente con CNMP avanzado es en muchas ocasiones complicado, sobre todo por la elevada heterogeneidad clínica y anatómo-patológica. La identificación de largos supervivientes cuando hablamos de CNMP avanzado es clave por muchos motivos, siendo uno de los principales que las estrategias terapéuticas podrían verse influenciadas y variar en función del pronóstico de cada caso individual.

Uno de los principales problemas a la hora de abordar el concepto de largos supervivientes cuando hablamos de CP avanzado es la propia definición de este grupo de pacientes que, en la escasa literatura disponible, oscila entre aquellos que viven entre más de 2 años, a más de 5 años, aunque el mayor consenso publicado establece los 2 años como el punto de corte que definiría al largo superviviente (3-5).

Factores que se consideran esenciales en la toma de decisiones en pacientes con enfermedad avanzada incluyen la pérdida de peso significativa y el estado

funcional (PS) reconocidos como clásicos y principales indicadores de SG (3). De hecho, en pacientes con buen PS es reconocido que la quimioterapia sistémica mejora la supervivencia global (6). En uno de los principales estudios randomizados llevado a cabo en los últimos años en CNMP, comparando 4 dobles de quimioterapia convencional, la SG resultó en torno a los 8 meses, con una supervivencia a 2 años del 11 % (7). La llegada de nuevos fármacos como el pemetrexed o bevacizumab, ha supuesto también mejoras en supervivencia; la mediana de supervivencia en un estudio fase III comparando platino/gemcitabina vs. platino/pemetrexed, fue de 10,3 meses, con una supervivencia a 2 años del 18,9 % para el pemetrexed comparado con el 14 % alcanzado en el brazo de pacientes que recibieron la combinación con gemcitabina (8). También la incorporación del concepto de tratamiento de mantenimiento en CNMP avanzado ha supuesto ventajas en supervivencia: la adición de bevacizumab al doblete de platino/paclitaxel en pacientes con subtipo adenocarcinoma, alcanzó cifras de SG de 12,3 meses y supervivencia a 2 años del 23 % (9). Más recientemente, pemetrexed ha demostrado beneficios significativos en SG como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CNMP no escamosos después de un doblete de platino/pemetrexed, con una supervivencia a 2 años que superó el 30 % (10).

Pero sin duda, el concepto de largo superviviente en CNMP avanzado, está claramente unido al tratamiento con nuevas terapias dirigidas en población definida molecularmente, donde la supervivencia a 2 años puede llegar a superar el 50 % (11).

Si la mejora en conocimiento y alternativas terapéuticas es clave, también es fundamental la identificación de este tipo de pacientes; de hecho, en los últimos años pequeños estudios de largos supervivientes han sido publicados, intentando abordar aspectos diferenciales que

puedan identificar este grupo de pacientes, y con ello contribuir a mejorar las cifras de largos supervivientes de CNMP avanzado en el futuro.

Recientemente Van Damme y cols. (12), en una propia serie propia y retrospectiva de 31 pacientes con CNMP avanzado identificados y definidos como largos supervivientes, que alcanzaron una supervivencia media de 53 meses, con una supervivencia a 5 años de un 47 %, detectaron pocos factores clínicos basales que contribuyesen a definir este grupo de pacientes, salvo la ausencia de comorbilidad y una leve tendencia en función del sexo, PS, y número de localizaciones metastásicas, mientras que la respuesta a una primera línea de tratamiento, la duración de la respuesta al tratamiento y el número de líneas de tratamiento resultaron altamente significativas con impacto en la SG.

De forma semejante, Giroux Leprieur y cols. (13), en una serie retrospectiva de 245 pacientes con CNMP avanzado, identificaron un 15,9 % de largos supervivientes, y en el análisis multivariable de esta población, el PS 0-1 en el momento de la progresión, tiempo a la progresión superior a 3 meses, el número de líneas de tratamiento citostático recibidas, los niveles de LDH, el tratamiento de mantenimiento y la cirugía fueron factores predictores de supervivencia significativos.

En relación con este último factor (cirugía y tratamientos locales), parece claro que las estrategias terapéuticas actuales, tanto las nuevas terapias dirigidas en población molecularmente seleccionada, como los nuevos fármacos y tratamientos de mantenimiento, pueden mejorar el control de la enfermedad subclínica e inducir un estado oligometastásico, que podrían beneficiarse de tratamientos locales y regionales. Es reconocido el valor del tratamiento local en pacientes con afectación metastásica cerebral o suprarrenal única, por lo que este tipo de planteamiento terapéutico, con todas las mejoras tecnológicas alcanzadas en la actualidad (en parámetros de eficacia, toxicidad y menor morbilidad) podría prevenir o aminorar la mortalidad relacionada con el CNMP avanzado en los que se alcanza una situación de oligometástasis (14).

Disponemos de pequeñas series (15,16), sobre todo en pacientes con CNMP avanzado con alteraciones moleculares tratados con fármacos dirigidos, donde se ha evidenciado las ventajas en supervivencia al incluir terapias locales en el planteamiento terapéutico de casos seleccionados, pero no cabe la menor duda de que necesitamos definir y seleccionar mejor en qué pacientes la combinación de terapias agresivas locales para la afectación metastásica y tumores primarios puede aportar mejoras significativas en supervivencia libre de progresión y SG. En este sentido, parece prioritaria y necesaria la realización de estudios que evalúen la eficacia del abordaje multidisciplinar del CNMP enfermedad avanzada.

CONCLUSIÓN

Sin duda en las últimas décadas, los esfuerzos conjuntos llevados a cabo en CP para disminuir las cifras de mortalidad han sido muchos, y algunos claramente han supuesto una nueva forma de entender, tratar y mejorar el pronóstico de los pacientes con CP. Aún así, la realidad actual nos enfrenta todavía a cifras de SG modestas que convierten al CP en una enfermedad devastadora. El mejor conocimiento de la enfermedad y la integración de nuevos avances en diagnóstico, así como todas las modalidades terapéuticas disponibles, sin duda contribuirán a que el concepto de largo superviviente en CNMP avanzado se convierta en un objetivo prioritario en el abordaje de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr>
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-36.
3. Satoh H, Ishikawa H, Ohara G, et al. Long-term survivors after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007;27:4457-60.
4. Kaira K, Takahashi T, Murakami H, et al. Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;67:120-3.
5. Dujon C, Azarian R, Petitpretz P. Long-term survivors of advanced non-small cell lung cancer: Characterisation and prognostic factors in a retrospective study. *Rev Mal Respir* 2009;26:952-60.
6. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
7. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
10. Paz Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2895-902.
11. Kris M, Johnson B, Berry L, et al. Treatment with therapies matched to oncogenic drivers improves survival in patients with lung cancers: Results from The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *WCLC* 2013;PL03.07.
12. Van Damme V, Govaerts E, Dooms C, et al. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;79:73-6.

13. Giroux Leprieur E, Lavole A, Ruppert AM, et al. Factors associated with long-term survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respirology* 2012;17:123-42.
14. Patel P, Yoo D, Niibe Y, et al. A call for aggressive treatment of oligometastatic and oligorecurrent non-small cell lung cancer. *Pulm Med* 2012.
15. Weickhardt A, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1807-14.
16. Yu H, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancer that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8(3):346-51.

Beneficio del uso de fármacos desde la 1ª línea hasta la progresión

R. BERNABÉ CARO

Unidad de Oncología Médica. Hospital Virgen de Valme. Sevilla

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) supone el 90 % de las neoplasias de pulmón y puede ser considerada como la neoplasia que produce mayor mortalidad. Este hecho se debe fundamentalmente a que el 70 % de los casos son diagnosticados en estadios localmente avanzados o metastásicos.

En los últimos años se ha intentado avanzar en la aproximación terapéutica del CPNM. Si dejamos a un lado la identificación de las mutaciones de EGFR o de ALK y su tratamiento específico, la prolongación del tratamiento de quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad es la novedad terapéutica introducida en el tratamiento del CPNM en los últimos años donde se plantea que no exista un intervalo libre de tratamiento entre la primera y la segunda línea de tratamiento.

Hemos llamado tratamiento de mantenimiento en el CPNM estadio avanzado a dos posibilidades terapéuticas:

—Mantenimiento tras la inducción de un fármaco utilizado desde el inicio del tratamiento, bien un citostático o un fármaco dirigido.

—Introducir tras la fase de inducción del tratamiento un nuevo fármaco sin resistencia cruzada.

La definición de “terapia de mantenimiento” como la administración de un tratamiento adicional tras un tratamiento de inducción con el que se ha obtenido la máxima respuesta posible se ajusta más al primer grupo. Los objetivos claramente deben ser el aumento de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes.

En este sentido la primera condición *sine qua non* es que no exista progresión de la enfermedad tras la fase de inducción ya que en dicho caso no se trataría de un tratamiento de mantenimiento sino de una 2ª línea en un paciente refractario al tratamiento de 1ª línea.

Pero, ¿qué nos aporta mantener el tratamiento hasta progresión? ¿A quién debemos mantenérselo? ¿Cuáles

son las desventajas de esta opción terapéutica?

Para responder a estas preguntas en primer lugar tendríamos que establecer cuáles son los objetivos que buscamos:

—Aumentar el control de la enfermedad → retrasar su progresión.

—Mejor control de síntomas → retraso del deterioro del PS del paciente.

—Aumento de la supervivencia libre de progresión.

—Aumento de la supervivencia global.

Y en segundo lugar tendríamos que establecer qué factores influyen y qué condiciones deben tenerse en cuenta a la hora de decidir mantener un tratamiento citostático en este caso hasta la progresión de la enfermedad.

Los fármacos que han sido estudiados en esta estrategia de mantenimiento o de “mantenimiento de continuación” tras los primeros ciclos de inducción son: gencitabina, pemetrexed y bevacizumab, si bien es verdad que no todos ellos han publicado estudios específicamente de mantenimiento tras la inducción. El objetivo de esta revisión es valorar si estos fármacos han demostrado los objetivos que antes hemos señalado, mayor control de la enfermedad, aumento de la SLP o de la SG y cuáles han sido sus toxicidades y su repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes.

La gencitabina ha explorado su papel en el tratamiento de continuación a través de 3 estudios. El estudio fase III europeo publicado por Brodowicz donde se reclutaron 350 pacientes sin progresión tras 4 ciclos de inducción con cisplatino-gencitabina a mantener tratamiento con gencitabina en monoterapia *vs.* placebo. El objetivo primario de este estudio fue, como en la mayoría de los casos, tiempo a la progresión y el resultado fue estadísticamente significativo para la rama de tratamiento con gencitabina aunque no hubo diferencias en la SG entre ambos brazos. En un segundo estudio diseñado

para estimar diferencias en SG fue negativo. En el tercer estudio publicado por Perol y cols. los pacientes tras la inducción con cisplatino + gencitabina durante 4 ciclos fueron randomizados en 3 ramas: mantenimiento con gencitabina vs. mantenimiento con erlotinib vs. placebo. Se demostró un beneficio en la SLP tanto en la rama de mantenimiento con gencitabina como en la de erlotinib sin diferencias en la supervivencia global.

El papel del pemetrexed en el tratamiento de mantenimiento de continuación ha quedado establecido a través del estudio PARAMOUNT. Este estudio fase III, randomizado y prospectivo se incluyeron 1.022 pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino y pemetrexed en la inducción durante 4 ciclos. De estos pacientes 539 fueron randomizados en la fase de mantenimiento a recibir pemetrexed vs. placebo demostrándose un aumento estadísticamente significativo (HR 0,62) de la supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con pemetrexed, objetivo primario del estudio. Beneficio que se conseguía en todos los subgrupos de pacientes. En cuanto al objetivo secundario del estudio de supervivencia global se demostró una disminución del 22 % de riesgo de muerte a favor de los pacientes que continúan en tratamiento de mantenimiento con pemetrexed (Fig. 1).

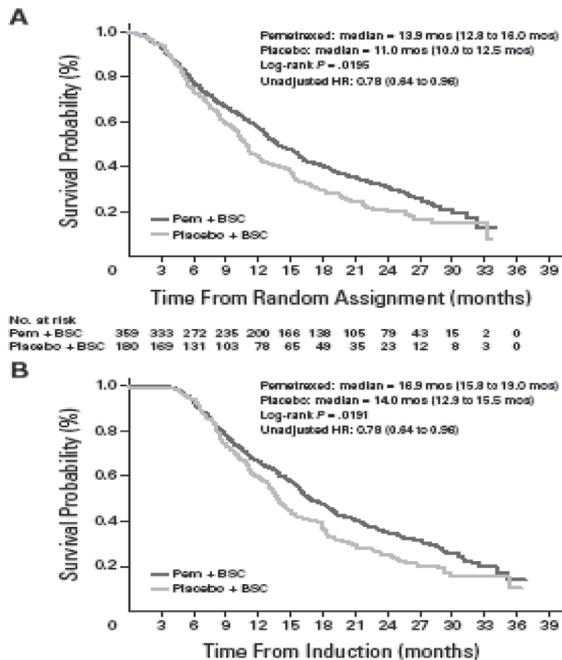


Fig. 1.

En el estudio AVAPERL 253 pacientes sin progresión tras recibir tratamiento de inducción con cisplatino + pemetrexed + bevacizumab eran randomizados a recibir tratamiento de continuación con bevacizumab en monoterapia o bevacizumab + pemetrexed observándose aumento estadísticamente significativo de 7,4 vs. 3,7 HR: 0,48 a favor del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y bevacizumab.

Bevacizumab no ha sido estudiado de forma prospectiva en un ensayo de específico de tratamiento de mantenimiento tras tratamiento de inducción pero es posible extraer datos de sus dos estudios fase III de registro: el estudio de Sandler y cols. en EE. UU. y el estudio AVAIL, donde el bevacizumab fue añadido al tratamiento de quimioterapia estándar de 1ª línea y tras finalizar los 6 ciclos de tratamiento se mantuvo el tratamiento de monoterapia con bevacizumab. Esta opción de mantenimiento de bevacizumab en monoterapia se encuentra apoyada con una base biológica bien establecida.

Por último, los datos de toxicidades de forma global presentados en todos los ensayos son aceptables y tolerables. Analizaremos cuáles deben ser las características clínicas que deben cumplir los pacientes a la hora de plantear una terapia de mantenimiento y los estudios de calidad de vida asociados a los ensayos descritos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, et al. Maintenance treatment of advanced non small cell lung cancer: Results of an international expert panel meeting of Italian Association of Thoracic Oncology. *Lung Cancer* 2012;76:269-79.
2. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;31:2895-902.
3. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-24.
4. Gridelli C, De Marinis F, Pujol JL, et al. Safety, resource use and quality of life in Paramount. *J Thorac Oncol* 2012;7:1713-21.
5. Gerber D. Maintenance therapy for advanced lung cancer: Who, what and when? *J Clin Oncol* 2013;31:1-8.
6. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non small cell lung cancer: A phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52:155-63.

Nuevas moléculas frente a la proteína ALK: fase I LDK378. Oral selective ALK inhibitor

C. BELDA INIESTA

*Unidad de Oncología Torácica, ORL y Neuro-Oncología. CIOCC. HM Hospitales.
Unidad de NanoMedicina. IMDEA-Nanociencia. Madrid*

ALK es una proteína que pertenece a la superfamilia del receptor de insulina y cuyo gen se encuentra situado en 2p23.1. Estructuralmente es una proteína transmembrana, de un único paso, compuesta por un dominio extracelular, la región transmembrana propiamente dicha y un dominio intracelular donde reside la actividad quinasas. Una vez el ligando se une al dominio extracelular se produce la activación del dominio con actividad quinasas que terminará activando ERK1 y ERK2. Por ello sus efectos están vinculados esencialmente con la ruta de MAPKs y, por tanto, hacia evasión apoptótica. También se inducirá la fosforilación de residuos de proteínas tales como CBL, FRS2, IRS1, SHC1 y MDK. Estas proteínas, sobre todo IRS1 y, posteriormente, Akt, vincularán su activación con supervivencia celular y estímulos autocrinos de proliferación (1).

Aunque en este gen se han descrito mutaciones, ampliaciones y reordenamientos, son estos últimos los más frecuentes. Estos reordenamientos provocan una variedad de genes de fusión que, generalmente, actúan como conductores de la carcinogénesis. Concretamente, en subgrupos específicos de pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón, el reordenamiento más conocido afecta al cromosoma 2 junto al gen que codifica para EML4. Este gen traduce una proteína que incrementa tanto la dinámica como la longitud de los microtúbulos lo que, en teoría, proporciona una ventaja de plasticidad al citoesqueleto, al huso mitótico y facilita la migración celular (2). Si fusionamos ambas propiedades procedentes del reordenamiento de un gen sobre otro, se deduce rápidamente la sinergia en la actividad combinada de ambos. Su inhibición, por tanto, debería revertir estos efectos.

Las series publicadas hasta la actualidad sugieren que cerca de 8 % de los carcinomas no microcíticos de pulmón tienen traslocaciones de ALK. Crizotinib fue el primero en demostrar la prueba de concepto sobre el impacto clínico de su inhibición en pacientes. Así, des-

pués de ese brillante desarrollo, se han diseñado nuevos inhibidores. En este aspecto, LDK378 se desarrolla como inhibidor de actividad ALK con una IC50 en el rango nanomolar pero un orden de magnitud inferior a la IC50 descrita para otros inhibidores (3). Además, presenta una importante actividad frente a otros miembros de superfamilia de receptores de insulina, clásicamente implicados en resistencia a inhibidores de quinasas. A partir de los datos enzimáticos y de los resultados en animales (4) se diseñó un ensayo en fase I que incluyó pacientes con tumores que tuvieran traslocaciones de ALK. Ciertamente se enriqueció en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (94 %) y, la mayoría de los participantes fueron mujeres (60 %), lo que era un reflejo epidemiológico de este reordenamiento. Radiológicamente se alcanzó el control de la enfermedad en más del 90 % de los casos sin que el tratamiento previo con crizotinib tuviera impacto alguno en la respuesta. La tasa de respuestas objetivas estuvo muy cerca del 60 % y la mediana de duración de la respuesta fue mayor de ocho meses. Los efectos secundarios más frecuentes fueron digestivos y astenia, manejables con reducciones de dosis (5). Actualmente este fármaco se encuentra en desarrollo en varios ensayos clínicos fase II y III explorando los distintos escenarios clínicos para definir con exactitud su posicionamiento en el armamento terapéutico frente a tumores con traslocaciones que implican a ALK4. Sin embargo, su potencia inhibitoria y su actividad frente a otros receptores de esta familia permiten vislumbrar excelentes posibilidades para los pacientes diagnosticados con este tipo tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. EnsEMBL: ENSG00000171094.
2. EnsEMBL: ENSG00000143924.
3. Wong DW, et al. *Cancer* 2009;115:1723-33.
4. Rodig SJ, et al. *Clin Cancer Res* 2009;15:5216-23;
5. Shaw, et al. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.): abstr 8010.

Nuevos fármacos en el tratamiento del NSCLC: afatinib y nintedanib

M. PROVENCIO PULLA, V. CALVO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

AFATINIB

Afatinib es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de un grupo de proteínas, estructuralmente relacionadas, denominada familia ErbB (receptores tirosina-quinasa clase I). Afatinib se une covalentemente a los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB dando lugar a una inhibición irreversible de la señalización de diferentes *subtipos* de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4 y por ello produciendo la inhibición de la proliferación celular.

EFICACIA

La eficacia de afatinib en pacientes con CPNM y mutaciones activantes EGFR se centra en los resultados de un estudio principal fase III, LUX-Lung 3 (1), llevado a cabo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad y en tres estudios que han servido de soporte al principal, LUX-Lung 6 (estudio fase II) en la misma línea de tratamiento y en líneas más tardías de tratamiento LUX-Lung 2 (2) (estudio fase II) y LUX-Lung 1 (3).

Afatinib en primera línea

El estudio LUX-Lung 3 (4,5) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se comparó afatinib frente a la combinación de pemetrexed/cisplatino en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebral activa. Se aleatorizaron (esquema 2:1) 345 pacientes; 230 a afatinib 40 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad in-

aceptable y 115 al brazo de quimioterapia en el que se administró pemetrexed 500 mg/m² seguido de cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas hasta un total de 6 ciclos.

La edad media de la población del estudio fue de 60,3 años, siendo un 39,1 % de la población en el brazo de afatinib y un 38,3 % de la población en el brazo de quimioterapia, mayor de 65 años. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres y de origen asiático. La mayoría de los pacientes presentaban mutaciones comunes sobre el gen que codifica EGFR, siendo estas L858R (40 %) o Del.19 (49 %).

En el momento del análisis principal, un total de 152 pacientes (66,1 %) en el brazo de afatinib y 69 pacientes (60,0 %) en el brazo control habían mostrado progresión del tumor o muerte. El tratamiento con afatinib prolongó de manera significativa ($p < 0,001$) la SLP en comparación con la quimioterapia del brazo control. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de progresión de aproximadamente el 42 % [HR 0,577 IC95 % (0,425; 0,784)] y una diferencia en la mediana de tiempo hasta la progresión de 4,24 meses a favor del brazo de afatinib (11,14 vs. 6,90 meses). El porcentaje de pacientes libres de progresión a los 12 meses fue del 46,5 % en el brazo de afatinib y del 22,0 % en el brazo de quimioterapia.

La tasa de respuesta objetiva para afatinib fue de 56,1 % (IC95 %: 49,4 %, 62,6 %) y de 22,6 % (IC95 %: 15,3 %, 31,3 %) para el grupo de quimioterapia, de acuerdo a la revisión del comité independiente. La mediana de duración de la respuesta en el grupo de afatinib fue de 11,10 meses (IC95 %: 8,51, 12,58) frente a los 5,52 meses registrado en el grupo control (IC95 %: 4,14, 8,31). No hubo diferencias en la supervivencia global.

Los resultados del estudio pivotal fueron replicados en un estudio adicional fase III, LUX-Lung 6, de diseño muy similar al estudio LUX-Lung 3, en el que se incluyeron 340 pacientes de raza asiática con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR. Afatinib como

tratamiento de primera línea demostró superioridad en términos de SLP frente a cisplatino/gemcitabina, alternativa terapéutica de elección en China [HR 0,26 IC95 % (0,20; 0,39)].

Afatinib en segunda línea tras quimioterapia

LUX-Lung 2 fue un estudio fase II, multicéntrico, de un solo brazo, que incluyó pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones EGFR en los exones 18-21 que hubiesen progresado o recaído tras una primera terapia con quimioterapia. Tras una enmienda en el protocolo se permitió la entrada en el estudio de pacientes que no habían recibido quimioterapia previa. Inicialmente la dosis administrada de afatinib fue de 50 mg/día, sin embargo esta dosis fue reducida a 40 mg.

Un total de 129 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales un 52,7 % recibió afatinib en segunda línea de tratamiento y un 47,2 % recibió afatinib en primera línea. Noventa y nueve pacientes recibieron afatinib a una dosis de 50 mg (38 pacientes en primera línea; 61 pacientes en segunda línea) y 30 pacientes recibieron afatinib a dosis de 40 mg (23 pacientes en primera línea; 7 pacientes en segunda línea).

Los resultados en términos de SLP mostraron una mediana de 11,9 meses para la población de primera línea a una dosis de 40 mg y de 13,8 meses para los pacientes que recibieron afatinib en primera línea de tratamiento a la dosis de 50 mg. La mediana fue de 4,5 meses para los pacientes que recibieron afatinib en segunda línea a la dosis de 40 mg y de 8,3 meses para los pacientes que recibieron afatinib en segunda línea de tratamiento a la dosis de 50 mg.

Afatinib en tercera o cuarta línea

El estudio LUX-Lung 1 se planeó como prueba confirmatoria de la eficacia de afatinib en líneas más tardías de tratamiento (3^a-4^a línea). LUX-Lung 1 fue un estudio fase IIb/III, multicéntrico, randomizado en el que se comparó la terapia con afatinib junto con el mejor tratamiento de soporte (BSC, por sus siglas en inglés) frente a placebo más BSC en pacientes con CPNM tras el fallo al menos 1 pero no más de 2 líneas quimioterápicas previas al menos una de ellas basada en platino y tras tratamiento durante al menos 12 semanas con otros TKIs (erlotinib o gefitinib). La presencia de mutaciones sobre EGFR no fue un criterio de inclusión en este estudio.

Se aleatorizaron 585 pacientes (esquema 2:1), 390 recibieron al brazo de afatinib + BSC a una dosis inicial de afatinib de 50 mg al día y 195 en el brazo de placebo + BSC. Los pacientes debían haber recibido terapia previa durante al menos 3 meses con erlotinib o gefitinib.

Los resultados en el momento del análisis principal, en términos de la variable primaria de eficacia, SG, no mostraron diferencias significativas entre los brazos del estudio [HR 1,077 IC95 % (0,862; 1,346)]. La mediana de SG para el brazo de afatinib fue de 10,78 meses frente a 11,96 meses para el brazo de placebo. Los resultados de la variable secundaria del estudio, SLP, mostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte de aproximadamente el 60 % [HR 0,381 IC95 % (0,306; 0,475)] con unas medianas de 3,29 meses y 1,08 meses para el grupo de afatinib y placebo respectivamente en la población total del estudio (diferencia de medianas de SLP de 1,21 meses).

TOXICIDAD

La toxicidad más común del tratamiento con afatinib fue la diarrea (96,1 %) y el acné (90,0 %), así como estomatitis (73,4 %), y alteraciones en las uñas (61,6 %). Se notificaron alteraciones oculares en un 22,7 % de los pacientes tratados con afatinib.

En base a los anteriores estudios, afatinib ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y que no hayan recibido terapia previa con inhibidores tirosina-quinasa EGFR. La dosis recomendada de afatinib es de 40 mg, administrados una vez al día. Afatinib se debe tomar con el estómago vacío, sin haber comido durante al menos 3 horas antes y 1 hora después de la toma del medicamento.

BIBF 1120 (NINTEDANIB)

Este fármaco fue sintetizado a través de un programa diseñado para identificar inhibidores ATP-competitivos de VEGFR-2 y otros receptores tirosina-quinasa (TK) proangiogénicos.

Las TK dianas son: los tres subtipos de VEGFR, PDGFR α , PDGFR β y FGFR tipos 1, 2 y 3. También inhibe FLT3 (*inhibition of acute myelogenous leukemia*), y también miembros de la familia de Src (Src, Lyn y Lck). Sin embargo, no inhibe receptor TK como EGFR y HER2, InsR, IGF-IR y otras quinasas de ciclo celular como CDK1, CDK2 y CDK4 (6,7).

Presenta efectos sobre los pericitos a través de la inhibición de PDGF-BB y del bloqueo de Akt y activación de MAPK, siendo una característica interesante el bloqueo mantenido de VEGFR incluso hasta 32 horas después. Tiene efectos sobre la vasculatura tumoral además de actividad antitumoral *in vivo* observado en modelos xenógrafos de cáncer renal (Caki-1), colorrectal (HT-29), ovario (SKOV-3), NSCLC (calu-6) y carcinoma de próstata (PAC-120).

ESTUDIOS FASE I

Hay varios estudios fase I de BIBF 1120 en monoterapia, escalada de dosis en diversos tumores sólidos (8). Basados en estos estudios se determinó que BIBF 1120 tiene un buen perfil de seguridad con una dosis máxima tolerada de 250 mg dos veces al día (9).

ESTUDIOS FASE II

Se llevó a cabo un estudio de fase II sobre NSCLC en pacientes de segunda y tercera línea sobre 73 pacientes, con dos dosis de tratamiento, 150 mg y 250 mg. No se observaron diferencias en términos de eficacia, con una PFS de 1,9 meses para ambos con una estabilización de la enfermedad del 48 %. Un estudio estratificado por ECOG 0-1 tuvo una PFS de 2,9 meses y una SG de 9,5 meses.

ESTUDIOS FASE III

Se encuentra en desarrollo el programa de estudios fase III, con dos estudios pivotaes LUME-Lung 1 y 2. El programa trata de investigar el potencial beneficio de añadir BIBF a quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón metastásico.

El LUME-Lung 1 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que trata de investigar la eficacia de BIBF más docetaxel vs. docetaxel y placebo en segunda línea. En este caso no se observan diferencias en carcinoma escamoso y sí un aumento de la supervivencia global en los pacientes con adenocarcinoma (OS; HR: 0,83 p = 0,0359, con 12,6 vs. 10,3 meses) y de todos en el PFS (HR: 0,79 p = 0,0019) (10).

El LUME-Lung 2 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que trata de investigar la eficacia de BIBF más pemetrexed vs. pemetrexed y placebo en segunda línea. En este caso, el ensayo clínico ha seguido un complicado desarrollo. Se cerró por recomendación del Independent Data Monitoring Committee (DMC) en el *futility analysis* pre-establecido. El re-análisis demostró que el estudio resultó positivo, ya que se utilizó el *investigator assessment* (y no el *not independent read for PFS*) y el *conditional power* (potencia estadística condicionada en el momento del *futility analysis*) no era

correcto. Pero a través de una enmienda y por consejo de propio DMC se exploraron posibles factores clínicos pronósticos y predictivos (11,12).

BIBLIOGRAFÍA

- Schuler M, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib vs pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the Lung harboring EGFR-activating mutations. Abstracts of the 13th Central European Lung Cancer Conference; 2012;77(Supl. 1):S25-S26.
- Chih-Hsin Yang J, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:539-48.
- Miller VA, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell Lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-38.
- Sequist L, Chih-Hsin J, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
- Chih-Hsin J, Hirsch V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: A phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3342-50.
- Hildeberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68: 4774-82.
- Reck M. BIBF 1120 for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2010;19:789-94.
- Kaneda H, Okamoto I, Satoh T, et al. Phase I dose-escalation study of continuous oral treatment with the angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Eur J Cancer* 2009;7(Supl.): abstract 1243.
- Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;16:311-9.
- Reck M, Novello S, Mellemaard A, et al. Impact of tumour burden on the overall survival analysis of the LUME-Lung 1 study: A randomized, double-blind phase 3 trial of nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy. 15th World Conference on Lung Cancer 2013: abstract 3284.
- Hanna N, Kaiser R, Kim J-H, et al. Retrospective evaluation of the futility analysis LUME-Lung 2, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in combination with pemetrexed in NSCLC patients progressing after one prior first-line chemotherapy. *ECCO*; 2013.
- Kaiser R, et al. Identification of a clinical biomarker for second-line combination treatment with nintedanib in adenocarcinoma non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in two-phase III trials. *ECCO*; 2013.

Uso de los análogos de la eritropoyetina en oncología

Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La anemia tiene una alta prevalencia entre los pacientes oncológicos, de entre el 30 y el 90 %.

Su origen es multifactorial y entre las causas no directamente oncológicas están las comorbilidades del paciente, los trastornos hematológicos, la insuficiencia renal, las carencias nutricionales, la anemia de los trastornos crónicos y una posible combinación de varios de esos factores.

El cáncer puede producir anemia por sí mismo al afectar a las células hematopoyéticas por infiltración de la médula ósea o a través de la producción de citoquinas que causan un secuestro del hierro, de tal forma que la producción de eritrocitos disminuye o se acorta su supervivencia; otros mecanismos de producción de anemia son el sangrado tumoral, las carencias nutricionales derivadas del síndrome constitucional, la hemólisis o las alteraciones de la coagulación.

Finalmente, la propia quimioterapia puede inducir anemia por varios mecanismos; el principal es el daño sobre la médula ósea hematopoyética –en concreto sobre las células precursoras de los eritrocitos– pero también pueden producirla en el contexto de una nefrotoxicidad, por disminución de producción de eritropoyetina en el riñón.

Puesto que los efectos mielosupresores de la quimioterapia son acumulativos, eso supone un incremento de la frecuencia e intensidad de la anemia a lo largo de los sucesivos ciclos, como ha demostrado el estudio ECAS.

El diagnóstico de la anemia es clínico y analítico y se clasifica según su intensidad en leve (desde el límite bajo de la normalidad hasta 10 g/dl), moderada (entre 8 y 10 g/dl e intensa (entre 6,5 y 8 g/dl); cifras inferiores pueden comprometer la vida del paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANEMIA EN EL CÁNCER Y SUS CONSECUENCIAS

—El síndrome anémico consta de varios síntomas: astenia, debilidad, disnea, taquicardia y cefalea, entre otros.

—La presencia de anemia aumenta el riesgo en los cardiopatas (aumento gasto: cardiopatía isquémica).

—La anemia acentúa la astenia ya presente en los pacientes con cáncer; el 76 % de los tratados con quimioterapia experimentan astenia y los pacientes que la sufren solo pueden realizar el 55 % de sus actividades diarias.

—Hay estudios que muestran que la anemia puede influir negativamente en los resultados clínicos y terapéuticos de los pacientes oncológicos.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Hay dos opciones terapéuticas:

1. Trasfusiones de glóbulos rojos.
2. Análogos de la eritropoyetina (AE).

TRASFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS

La transfusión de concentrado de hematíes es uno de los tratamientos habituales de la anemia ligada al cáncer.

Una reciente revisión Cochrane acerca de sus beneficios en pacientes con cáncer avanzado ha mostrado la falta de estudios randomizados que estudien este aspecto; en los estudios evaluados no randomizados, la tasa de respuestas subjetivas de los pacientes fue del 31 al 70 % (alta variabilidad) y, respecto a la astenia, muestra una respuesta precoz pero de corta duración, pues comienza a declinar a los 14 días. Los resultados en la evaluación de la disnea fueron similares y, respecto a la supervivencia, un 123 a 35 % de los pacientes murió en el transcurso de dos semanas tras la transfusión.

Aparte de estos resultados, son conocidos los riesgos de las transfusiones sanguíneas, expuestos en la tabla I.

TABLA I
COMPARACIÓN DE RIESGOS Y BENEFICIOS DE LOS AE Y LAS TRASFUSIONES

<i>AE</i>	<i>Trasfusión de glóbulos rojos</i>
Riesgos	<ul style="list-style-type: none"> – Reacciones trasfusionales (hemolítica, febril no hemolítica, daño pulmonar) – Insuficiencia cardíaca congestiva – Transmisión viral (VIH, hepatitis) – Contaminación bacteriana – Sobrecarga de hierro – Aumento de episodios trombóticos – Posible disminución de supervivencia
Beneficios	<ul style="list-style-type: none"> – Evitar transfusiones – Mejora duradera de la astenia

ANÁLOGOS DE LA ERITROPOYETINA (AE)

—La eritropoyetina (EPO) es una citoquina producida por los riñones que controla la producción de glóbulos rojos; las formas sintéticas análogas a la original (AE), elaboradas por recombinación génica, constituyen las formas comerciales usadas para tratar la anemia; su efecto es más lento que el de la transfusión pero tienen capacidad para mantener los niveles conseguidos de Hb con las sucesivas administraciones.

—Lo habitual en cuanto a respuesta es incrementar la Hb en ≥ 1 g/dl.

—Existen varios tipos de AE disponibles en el mercado:

- Eritropoyetina recombinante humana (alfa y beta).
- Análogos de eritropoyetina de larga duración (darbepoetina alfa y CERA).
- Biosimilares.

—La indicación de los AE en pacientes oncológicos es únicamente el tratamiento de la anemia producida por el uso de quimioterapia (QT) y no hay indicación en pacientes que no la reciban (los tratados con radioterapia sola, hormonoterapia, fármacos biológicos o medidas de control de síntomas por situación avanzada).

—Los objetivos terapéuticos del uso de los AE en oncología son dos: evitar las transfusiones y mejorar la calidad de vida.

—Los inconvenientes de su uso son: la posibilidad de favorecer la progresión tumoral e incrementar la mortalidad (controvertido), la aparición de tromboembolismos, la posibilidad de padecer hipertensión arterial y la producción de una aplasia pura de la serie roja (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal).

Debido a lo antes expuesto, desde un uso muy liberal se ha pasado a unas recomendaciones restrictivas a partir de la alerta lanzada por la FDA (2007) y por la EMA (2008) acerca de la posibilidad de que su uso acortara la supervivencia de los pacientes. Aunque sucesivos metaanálisis han mostrado que ese riesgo no es tal si se

usan en la indicación correcta y se mantienen las cifras de Hb en rango próximo a 12 g, algunas recomendaciones clínicas de uso de los AE recogen la advertencia para los pacientes con enfermedad oncológica tratada con QT con intención curativa y reservan el uso para los pacientes tratados con QT con intención paliativa.

A la hora de elegir el tratamiento adecuado de la anemia para un paciente hay que considerar riesgos y beneficios de las transfusiones y de los AE (Tabla I).

LOS BIOSIMILARES DE LA ERITROPOYETINA

Tras las moléculas originales se han desarrollado fármacos biosimilares para su uso en la clínica en las mismas condiciones de dosis e indicación, pero que, al ser copias de la original, resultan más baratas y, por tanto, más accesibles para los pacientes.

Los biosimilares de los AE han debido pasar dos fases de desarrollo, la primera para demostrar la similitud analítica y funcional con el producto original; y la segunda, la confirmación clínica de dicha biosimilaridad mediante la realización de ensayos clínicos, cuya extensión depende de la negociación con las agencias reguladoras.

Si tomamos como ejemplos Eprex® y su biosimilar Binocrit® y los resultados de su comparación mediante cromatografía, nos encontramos que presentan espectros muy parecidos y una alta comparabilidad, así como unas condiciones de conservación/caducidad favorables respecto a la molécula original.

Los estudios realizados con biosimilares muestran la misma eficacia y seguridad que la molécula original pero con una ventaja en el precio que resulta muy importante en tiempos de restricciones económicas.

RECOMENDACIONES DE USO DE LOS AE EN ONCOLOGÍA

Remito a los lectores a las recomendaciones clínicas de varias sociedades científicas (Tabla II): EORTC,

TABLA II
RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL USO DE AE EN ONCOLOGÍA

Recomendaciones	ASCO/ASH (2010)	EORTC (2007)	ESMO (2010)	SEOM (2009)	NCCN (V2 2014)
Objetivos del tratamiento	↑ niveles Hb Evitar trasfusiones	↑ C. de vida Evitar trasfusiones	↑ C. de vida Evitar trasfusiones	↑ C. de vida Evitar trasfusiones	Evitar trasfusiones
Umbral de inicio de AE	10 g/dl o menor	Entre 9 y 11 g/dl	≤ 10 g/dl	< 11 g/dl	≤ 11 g/dl
Cifra objetivo de Hb	12 g/dl	12 g/dl	No > 12 g/dl	Alrededor 12 g/dl	Suficiente para no transfundir
AE en anemia sin QT	No indicación	Puede iniciarse entre 9 y 11 de Hb según síntomas	No indicación	No indicación	No indicación
Tromboembolismo	↑ riesgo	↑ riesgo	↑ riesgo	↑ riesgo	↑ riesgo

ESMO, ASCO, SEOM (todas ellas sin actualizar en los últimos años) y las de NCCN, recientemente actualizadas (2014). En general, la indicación de uso de los AE sigue siendo la anemia en adultos con cáncer que están recibiendo quimioterapia y tienen una Hb por debajo de 10-11 g/dl y la cifra-objetivo de Hb son 12 g/dl; no se recomienda el uso en pacientes sin tratamiento de QTP y se explicita el incremento del riesgo tromboembólico con su uso.

En algunas de las recomendaciones se excluyen los pacientes tratados con objetivo de curación y se plantea el uso del hierro en caso de déficit absoluto del mismo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:5-13; quiz 28:30.
- Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee P, et al. The European cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306.
- Revisión Cochrane traducida. Trasfusiones de sangre para la anemia en pacientes con cáncer avanzado. Cochrane database of Systematic Reviews 2012. Issue 2 Art n° CD009007, doi 10.1002/14651858.
- Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: Transfusions. *The Oncologist* 2011;16:12-8.
- Grande E, Carrato A. Biosimilars: What they are and their use in oncology. *Cancer&Chemotherapy Rev* 2011;6:23-30.
- Alberola Cande V, Carrato Mena A, Díaz-Rubio García E, et al.; on behalf of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Spanish Society of Medical Oncology consensus on the use of erythropoietic stimulating agents in anaemic cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2009;11:727-36.
- Douglas Rizzo J, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116:4045-59.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and chemotherapy-induced anemia. V2 2014 (available at: <http://www.nccn.org>).
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258-70.
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010;21 (Supl.5):244-7.

Importancia del control de la emesis

B. GARCÍA PAREDES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

A pesar de los avances realizados en los últimos 20 años en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y en su tratamiento, la emesis inducida por quimioterapia continúa siendo uno de los efectos secundarios más temidos por los pacientes oncológicos (1).

En ausencia de profilaxis antiemética, el 70-80 % de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia experimenta náuseas y/o vómitos. El inadecuado control de estos síntomas ha demostrado tener un impacto negativo en la calidad de vida, en la capacidad funcional de los pacientes para llevar a cabo sus actividades diarias, así como posibles repercusiones clínicas negativas (alteraciones electrolíticas, deficiencias nutricionales, etc.). Además, puede comprometer la adherencia al tratamiento oncológico, y por tanto su eficacia: en algunos estudios entre un 25-50 % de pacientes retrasó o rechazó continuar con dicho tratamiento (en algunos casos curativo) debido al mal control de la emesis inducida por la quimioterapia. Y, por último, una incorrecta profilaxis antiemética puede dar lugar a un incremento de los costes del tratamiento debido a la necesidad de emplear medicación de rescate, y, en algunos casos, recursos hospitalarios (urgencias, hospitalizaciones) (2).

Sin embargo, y a pesar de la importancia del problema, con mucha frecuencia se subestima tanto la incidencia como las repercusiones que las náuseas y los vómitos tienen para los pacientes y para el sistema sanitario. Además, varios estudios sugieren que la adhesión a las recomendaciones actuales recogidas en las guías clínicas antieméticas es menos que subóptima: más del 20 % de los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena no reciben un tratamiento adecuado (3). Es más, existe una correlación positiva entre el efecto del tratamiento antiemético y la adhesión a las guías clínicas por parte de los médicos. El estudio prospectivo y observacional "PEER" (Estudio Clínico del Registro Pan-europeo de Emesis), llevado a cabo en ocho países euro-

peos (entre ellos España), ha demostrado que la profilaxis antiemética, realizada de acuerdo con las recomendaciones clínicas, aumenta significativamente la proporción de pacientes que consiguen una respuesta completa (no náuseas ni vómitos en los cinco días posteriores a recibir el ciclo de quimioterapia). Por lo tanto el control de la emesis secundaria a quimioterapia continúa siendo un reto y una asignatura pendiente para los oncólogos.

Como ya se ha mencionado, el mejor tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia es la prevención, que debe cubrir todo el periodo de riesgo que va desde las primeras 24 horas (emesis aguda), hasta los cinco días posteriores a recibir el tratamiento (emesis tardía). Realizar una profilaxis desde el inicio del tratamiento es importante, puesto que la emesis tardía está relacionada con la presencia de emesis aguda, y el hecho de presentar náuseas y vómitos durante un ciclo de quimioterapia favorece la aparición de emesis anticipatoria en los siguientes ciclos de tratamiento.

La profilaxis antiemética está basada en el uso de fármacos dirigidos a inhibir la señal de determinados neurotransmisores implicados en el proceso de emesis. Entre los fármacos actualmente disponibles se incluyen los antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃), los corticoides, los antagonistas el receptor de neuroquinina-1 (NK-1), los antagonistas de los receptores dopaminérgicos (D₂), las benzodiazepinas, los neurolepticos y los cannabinoides.

Para la elección del tratamiento antiemético se debe tener en cuenta el tipo de emesis (aguda o tardía), y realizar una adecuada valoración de los factores de riesgo de emesis relacionados con el paciente y con el tratamiento (4). Los más importantes, por ser los únicos recogidos en las guías clínicas y en los ensayos, son aquellos relacionados con el tratamiento, como el potencial emetógeno de los fármacos empleados (Tabla I), la dosis, el esquema terapéutico, la combinación con radio-

TABLA I
RIESGO EMETÓGENO DE LOS ANTINEOPLÁSICOS
(PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTAN
EMESIS EN CASO DE NO RECIBIR TRATAMIENTO
PROFILÁCTICO)

<i>Alto</i> (> 90 %)	Cisplatino	Carmustina
	Mecloretamina	Dacarbazina
	Estreptozotocina	Hexametilmelamina
	Ciclofosfamida > 1.500 mg/m ²	Procarbazina
<i>Moderado</i> (30-90 %)	Oxaliplatino	Epirubicina
	Citarabina > 1.000 mg/m ²	Idarubicina
	Carboplatino	Irinotecán
	Ifosfamida	Bendamustina
	Ciclofosfamida < 1.500 mg/m ²	Clofarabina
	Azacitidina	Ciclofosfamida
	Alemtuzumab	Temozolomida
	Doxorubicina	Vinorelbina
	Daunorubicina	Imatinib
	<i>Bajo</i> (10-30 %)	Paclitaxel
Docetaxel		Cetuximab
Mitoxantrona		Trastuzumab
Topotecán		Catumaxomab
Etopósido		Panitumumab
Pemetrexed		Capecitabina
Methotrexate		Tegafur uracilo
HCL doxorubicina liposomal i.v.		Etopósido
Temsirolimus		Sunitinib
Ixabepilona		Fludarabina
Mitomicina		Everolimus
Gemcitabina		Lapatinib
Cytarabina < 1.000 mg/m ²		Lenalidomida
5-Fluoruracilo	Talidomida	
<i>Mínimo</i> (< 10 %)	Bleomicina	Clorambucilo
	Busulfan	Hidroxiurea
	Cladibrina	Melfalán
	Fludarabina	Methotrexato
	Vinblastina	6-Tioguanina
	Vincristina	Gefitinib
	Vinorelbina	Sorafenib
	Bevacizumab	Erlotinib

terapia y la vía de administración. Sin embargo, existen otros factores dependientes del paciente, que muchas veces no tenemos en cuenta, y que pueden conducir a infraestimar el riesgo de emesis y, consecuentemente, a realizar un tratamiento subóptimo. Entre estos factores podemos mencionar: la edad joven, el género femenino, antecedentes de cinetosis y de emesis gravídica, un bajo consumo de alcohol, mal estado general, insomnio, ansiedad y expectativas de presentar eventos adversos.

Basándose en estos criterios, varias sociedades oncológicas (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN, SEOM) han desarrollado guías de tratamiento para la prevención de la emesis aguda y tardía inducida por quimioterapia, con un alto grado de consenso entre ellas (5-8) (Tabla II).

TABLA II
RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS ANTIEMÉTICAS

	<i>Potencial emetógeno de la quimioterapia</i>	<i>Profilaxis emesis aguda</i>	<i>Profilaxis emesis tardía</i>
<i>Alto</i>		Antagonista 5-HT ₃ + Dexametasona + Antagonista NK-1	Dexametasona + Antagonista NK-1*
<i>Esquema AC (antraciclina + ciclofosfamida)</i>		Antagonista 5-HT ₃ + Dexametasona + Antagonista NK-1	Antagonista NK-1*
<i>Moderado</i>		Antagonista 5-HT ₃ (preferiblemente palonosetrón) + Dexametasona	Dexametasona
<i>Bajo</i>		Antagonista 5-HT ₃ o Dexametasona o Antagonista D2	Nada
<i>Mínimo</i>		Nada	Nada

*Solo en caso de usar aprepitant en la fase aguda.

Por último, a pesar de los avances conseguidos hasta la fecha en el campo de la emesis secundaria a quimioterapia, quedan varias cuestiones pendientes de resolver, puesto que entre un 10 y un 30 % de pacientes no consiguen un control satisfactorio siguiendo las recomendaciones establecidas en las guías. Entre los asuntos a mejorar, además de incrementar la adhesión de los profesionales sanitarios a las recomendaciones de tratamiento, debemos continuar con la investigación

de otros posibles neurotransmisores implicados en el proceso de la emesis, desarrollar fármacos más eficaces (especialmente para el control de las náuseas), optimizar las combinaciones de los fármacos actualmente disponibles y mejorar el control de la emesis con los esquemas de quimioterapia de varios días y con los fármacos orales. Todo ello con el objetivo de conseguir que nuestros pacientes, además de vivir más, vivan mejor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008;14(2):85-93.
2. Oo TH, Hesketh PJ. Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(4):196-201.
3. Kaiser R. Antiemetic guidelines: Are they being used? *Lancet Oncol* 2005;6(8):622-5.
4. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997;15(1):116-23.
5. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 5):v232-v243.
6. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
7. NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Antiemesis, Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1. 2014. Available at: www.nccn.org.
8. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, et al. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15(12):1030-6.

Anticuerpos monoclonales biosimilares: ¿qué es importante conocer?

J. I. CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Los anticuerpos monoclonales biosimilares forman una nueva generación de fármacos que van apareciendo a medida que los productos originales van perdiendo las patentes de protección de la propiedad intelectual. Desde que se comercializó el primero de ellos, el biosimilar de la somatotropina en 2006, se han comercializado el biosimilar de la epoetina alfa y del filgrastim. Por último, en el año 2013 han aparecido dos biosimilares del infliximab.

En los próximos años van a aparecer varios biosimilares de ACmonoclonales muy extendidos para el tratamiento de las neoplasias. Esencialmente, van a ser el trastuzumab, para el tratamiento del cáncer de mama c-erb2+, y rituximab para el tratamiento de los linfomas CD20+. Se tiene la impresión de que la fabricación y puesta en uso de los biosimilares es un proceso equivalente al de los genéricos. Sin embargo, las diferencias entre ambos procesos son sustanciales.

Una molécula de síntesis química, como el ácido acetilsalicílico, es simple en comparación con una molécula biológica y se puede reproducir de forma exacta. Sin embargo, una molécula biológica como la hormona del crecimiento, es mucho más difícil de fabricar (leves diferencias en los procesos de elaboración o en los excipientes pueden traducirse en diferencias *clínicas significativas*). Y los anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab y el rituximab, son moléculas biológicas de una magnitud mucho más compleja todavía.

Los *medicamentos biológicos* pueden ser proteínas obtenidas por biotecnología, productos inmunológicos como vacunas y alérgenos, productos derivados de la sangre, plasma, y alternativas recombinantes, o productos obtenidos a partir de terapias avanzadas: génica y celular. Se emplean, con fines terapéuticos o de diagnóstico in vivo. Pero el mero hecho de que sean proteínas hace imposible realizar copias exactas con procesos de fabricación diferentes, por lo que es necesario analizar

cuidadosamente cada nuevo medicamento biosimilar de forma individual. Además, esta variabilidad hace que la extrapolación a las diferentes indicaciones no sea necesariamente correcta, por lo que también debe analizarse con especial atención.

La ponencia es un repaso general de todo el panorama de fármacos biosimilares en el tratamiento del cáncer, centrada en el trastuzumab y el rituximab como más inmediatos. Revisaremos además qué implicaciones puede tener todo ello en nuestra práctica clínica diaria.

ANTICUERPOS MONOCLONALES (ACM). ASPECTOS CIENTÍFICOS

Revisaremos los principales aspectos morfológicos y funcionales de la ACm, y qué es lo que hace que estos productos biológicos sean únicos. Y qué implicaciones tiene todo ello en el proceso de fabricación.

ASPECTOS LEGISLATIVOS DE PRODUCTOS BIOSIMILARES

LA UE es pionera en establecer este marco regulatorio. A diferencia de lo que sucede con otros fármacos, en los que la regulación legal no es un factor a tener en cuenta, no es este el caso de los biosimilares, que cuenta con una legislación específica, y que, al menos de forma general, es necesaria conocer para establecer un marco de referencia adecuado a la actuación médica.

ASPECTOS ESPECIALES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

En este caso, y de forma excepcional, es necesario conocer algunos aspectos del proceso de fabricación

para entender los problemas y la complejidad, no solo de la fabricación como tal, sino también de la aplicabilidad de los biosimilares a pacientes humanos.

INMUNOGENICIDAD Y FARMACOVIGILANCIA

Revisaremos los aspectos propios de la inmunogenicidad de estos productos, qué implicaciones tienen a la hora del tratamiento y cuál es el marco regulatorio de referencia. Haremos especial referencia a problemas específicos de estos fármacos, como es la *extrapolación de indicaciones* y la *intercambiabilidad* de principios activos similares pero no idénticos.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE BIOSIMILARES

Revisaremos en qué situación se encuentra la investigación clínica de los biosimilares en los que se está llevando a cabo y qué implicaciones podría tener para el tratamiento de las enfermedades en las que se autorizarán. Revisaremos también los datos de los ensayos clínicos relacionados con las indicaciones de cada uno, y qué implicaciones tendrá todo esto para la intercambiabilidad de los preparados.

Finalmente, revisaremos qué alcances pueden tener estos nuevos fármacos para el tratamiento de nuestros pacientes.

Tratamiento metronómico con quimioterapia oral en cáncer de mama y de pulmón

J. M. GIL GIL

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Los regímenes de quimioterapia tradicional se basan en la administración de las máximas dosis tolerables con la intención de eliminar el mayor número de células malignas en rápida división. Estos tratamientos están asociados a elevada toxicidad y requieren un periodo de descanso para permitir la recuperación de los tejidos sanos con alta tasa de proliferación celular. En contraste, la administración metronómica de fármacos citotóxicos implica una administración continuada, sin pausas y a dosis inferiores a las utilizadas convencionalmente. Cuando la quimioterapia metronómica se administra en dosis bajas, por lo general reduce al mínimo el daño sobre las células normales que se dividen rápidamente, como las de la médula ósea y las células epiteliales gastrointestinales que, por lo regular, suelen ser afectadas por las dosis altas. De esta forma se minimiza el riesgo de toxicidad.

Esta forma de administración de quimioterapia fue bautizada por Douglas Hanahan como “terapia metronómica” (TM), como referencia al metrónomo o péndulo que indica el *tempo* exacto de una composición musical (1). Se desarrolló inicialmente como una nueva estrategia para vencer resistencia en los casos refractarios a regímenes quimioterapéuticos convencionales, utilizando la *angiogénesis* como diana terapéutica. Así la TM permite mantener de manera continua una exposición de las células cancerosas al fármaco citotóxico, pero su principal objetivo no es atacar y matar directamente las células tumorales malignas, sino la inhibición de las células endoteliales que son las que forman los vasos sanguíneos imprescindibles para el crecimiento del tumor. Las células endoteliales progenitoras derivadas de la médula ósea también parecen ser una diana directa de la acción de la TM. Además, la TM modula los niveles de los factores de crecimiento y de inhibición de la angiogénesis, a favor de los últimos y, por tanto, influye indirectamente en el equilibrio angiogénico.

Por último, recientes investigaciones proponen que la TM puede *estimular el sistema inmunológico*, que a menudo se encuentra disminuido en pacientes con cáncer. Por ejemplo, el uso de ciclofosfamida en dosis metronómica inhibe selectivamente los linfocitos T reguladores (Treg), que están involucrados en la tolerancia inducida por el tumor. Las células Treg son conocidas por estar presentes anormalmente en grandes cantidades en pacientes con cáncer y se ha demostrado que interfieren con la capacidad del sistema inmunitario para detectar y destruir las células malignas tumorales.

Los primeros ensayos con TM fueron los de Robert Kerbel y cols. (2) y Judah Folkman (3) y, durante la última década, varios estudios clínicos han establecido la eficacia y baja toxicidad de la TM usando diferentes fármacos citotóxicos:

La *ciclofosfamida*, tanto en modelos preclínicos como clínicos, ha sido probablemente el fármaco más estudiado como parte de regímenes de TM. El primer ensayo clínico que despertó gran interés en TM fue un estudio que evaluaba el efecto de la ciclofosfamida en dosis diarias bajas y el metotrexate dos veces por semana, en 64 mujeres con cáncer de mama avanzado y refractario. La tasa de respuesta (RR) global en esta población altamente pretratada fue del 32 % y otras 12 pacientes tuvieron enfermedad estable durante 6 meses o más (4). Más recientemente un ensayo fase 2 aleatorizado comparó en mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivo, letrozol monoterapia frente a letrozol más 50 mg/día de ciclofosfamida continua durante 6 meses como tratamiento primario, demostrando buena tolerancia y mayor eficacia aunque sin alcanzar la significación estadística (5).

La *temozolomida* (TMZ), otro agente alquilante oral, también ha sido testada en ensayos clínicos con resultados alentadores en combinación con radioterapia holocraneal (RHC) sobre pacientes con metástasis cerebrales

de cáncer de mama y pulmón. Sin embargo los estudios aleatorizados en glioblastoma han sido negativos (6).

La *capecitabina*, un antimetabolito, en administración metronómica, ha sido testada tanto en monoterapia como en combinación con ciclofosfamida y metotrexate, sin haber demostrado utilidad (7,8).

La *vinorelbina* (VNR) es un agente antimicrotúbulo que se une a la tubulina evitando la polimerización de sus subunidades y provoca una parada del ciclo celular en metafase. Tras administración oral se absorbe rápidamente llegando a concentraciones máximas en plasma en 1,5-3 h. El esquema de administración más utilizado es de 60 mg/m²/sem durante las 3 primeras semanas y, en caso de no existir toxicidad hematológica, se recomienda continuar con 80 mg/m²/sem. Es un fármaco de uso habitual en la práctica clínica, con RR del 25-41 % en 1^a línea y 18-29 % en 2^a línea de tratamiento (9). En TM destaca el estudio de Addeo y cols. (10) sobre 34 pacientes de ≥ 70 años con cáncer de mama metastásico en primera línea. Usaron dosis de 70 mg/m²/semanales, fraccionado en los días 1, 3 y 5, durante 3 sem cada 4 sem hasta un máximo de 12 ciclos. La edad media de las pacientes fue de 75 años. La RR llegó a un 38 % con un beneficio clínico (BC) del 68 %. La media de tiempo hasta la progresión (TTP) fue de 7,7 meses con una supervivencia global (SG) media de 15,9 meses. La media de duración de tratamiento por paciente fue de 6 meses. Las toxicidades fueron en su mayoría GI/II; solo 3 pacientes presentaron neutropenia y anemia GIII. Este esquema garantiza un perfil de toxicidad aceptable con una eficacia comparable a la de otros esquemas en primera línea.

La combinación metronómica de TMZ más VNR junto a RHC también ha sido testada por Addeo y cols. en un pequeño estudio sobre 36 pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de mama (11). La TMZ se administraba a dosis de 75 mg/m² durante toda la RHC y tras un mes de descanso las pacientes recibían VNR 70 mg/m²/sem fraccionada en días 1, 3 y 5 x 3 sem consecutivas, más TMZ 75 mg/m²/d días 1-21, cada 4 semanas. La RR fue del 52 % (TTPI) de 8 meses y la SG de 11 meses. La tolerancia fue buena.

En *cáncer de pulmón célula pequeña* destacan los estudios de dos fármacos: uno es *etopósido oral* a dosis 50 mg/m²/día, días 1-21 en combinación con 30 mg/m² de cisplatino semanal i.v., los días 1, 8 y 14, cada 28 días (12). Se reclutaron 31 pacientes con cáncer avanzado (18 estadio IIIB y 13 estadio IV) de entre 16-82 años de edad; las toxicidades grado 3 más frecuentes fueron leucopenia y anemia y destacar que 3 pacientes murieron por TEP. La RR fue del 45,2 % y el BC del 58,1 %. El TTP medio fue de 9 meses (95 % CI, 6,3-15,8 meses) y la SG 13 meses (95 % CI, 9,1-20,5 meses).

El otro es VNR, uno de los agentes de uso habitual en la práctica clínica tras la progresión a primera línea de tratamiento en base a la actividad antitumoral reportada en estudios retrospectivos y de fase II (RR, 7-20 %)

(13). Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta en estos pacientes con enfermedad avanzada es el perfil de toxicidad del fármaco empleado y la calidad de vida al tratarse de una población frágil altamente politratada. El grupo Helénico, en base a la evidencia preclínica, realizó primero un estudio fase I con VNR oral metronómica en donde la dosis máxima alcanzada fue de 50 mg administrados tres veces por semana (14). El estudio mostró indicios de actividad antitumoral (RR 15 4 % más 32 % de largas estabilizaciones). Además, el estudio observó una relación entre los niveles de factores pro-angiogénicos como la interleucina-8 (IL-8) y los factores de crecimiento endotelial (VEGF) y de fibroblastos (bFGF), como predictores de eficacia al tratamiento, hecho que sustenta el posible mecanismo antivascular de la administración metronómica de VNR.

En base a estos resultados, el mismo grupo diseñó un estudio fase II en pacientes con CPCNP avanzado en segunda o más líneas de tratamiento (15). Se incluyeron un total de 46 pacientes que recibieron VNR oral a dosis fijas de 50 mg, 3 veces por semana de forma continua hasta progresión o toxicidad inaceptable. La edad mediana de los pacientes incluidos era de 65 años y mayoritariamente con subtipo histológico de adenocarcinoma (50 %). La mayoría habían sido tratados con dos o más líneas de quimioterapia (22 % tercera, 17 % cuarta y 35 % en quinta línea). La toxicidad grado 3-4 más relevante fue la hematológica con un 24 % de neutropenia y un 11 % de neutropenia febril. Astenia fue la toxicidad no-hematológica más frecuente (11 % de grado 3). En solo cuatro pacientes (8,7 %) se requirió suspender el tratamiento y en cinco (11 %) reducción de dosis. La neurotoxicidad reportada fue leve (6,5 % de grado 1/2). La RR es del 10,9 %, con un BC del 30,4 %, una mediana de TTP de 2,2 meses y mediana de SG de 9,4 meses.

Así pues, el uso combinado de TM con quimioterapia convencional, radiación o incluso terapia molecular dirigida está emergiendo como una nueva estrategia contra el cáncer. La TM presenta la ventaja de su bajo costo, monitorización poco frecuente y baja prevalencia de efectos adversos. Además a los pacientes, el tratamiento oral da una mayor sensación de libertad y sobre todo les hace sentir menos enfermos (16).

En conclusión: no existe un estándar del tratamiento de segunda o tercera línea en el cáncer metastásico de mama o de pulmón. Es un tratamiento paliativo cuyo principal objetivo deberá ser aumentar el TTP, mejorar los síntomas y evitar efectos secundarios severos. Por ello, la TM se ha convertido en una opción de tratamiento razonable y de bajo costo para estas neoplasias, aunque son necesarios más estudios clínicos para lograr un mejor entendimiento sobre el mecanismo de acción, combinación de fármacos, integración con otras modalidades de tratamiento, tipo de agentes utilizados, establecimiento de la dosis, respuesta en tipos específicos de neoplasias y efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: Metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000;105(8):1045-7. doi: 10.1172/JCI9872.
2. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:423-6.
3. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878-86.
4. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002;13:73-80.
5. Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:3623-28.
6. Addeo R, De Rosa C, Faiola V, et al. Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for non small cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 2008;113:2524-31.
7. Martin M, Martinez N, Ramos M, et al. Randomized, phase II trial comparing continuous versus intermittent capecitabine (X) monotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Results from the GEICAM 2009-05 study. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.):1008.
8. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4899-905.
9. Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current trial results. *Cancer Treat Rev* 2011;37:1-7.
10. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2010;10:301-6.
11. Addeo R, Sperlongano P, Montella L, et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:603-9.
12. Correale P, Cerretani D, Remondo C, et al. A novel metronomic chemotherapy regimen of weekly platinum and daily oral etoposide in high-risk non-small cell lung cancer patients. *Oncology Reports* 2006;16:133-40.
13. Subramanian J, Velcheti V, Baggstrom MQ, et al. Efficacy of vinorelbine in the second-line setting and beyond in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:373.
14. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:6454-61.
15. Kontopodis E, Hatzidaki D, Varthalitis I, et al. A phase II study of metronomic oral vinorelbine administered in second line and beyond in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *J Chemotherapy* 2013;25(1):49-55.
16. Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patients' preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):110-5.

Criterios clínicos para la selección de pacientes con enfermedad agresiva en primera línea de cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 negativo

A. REDONDO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

El cáncer de mama HER2 negativo engloba a dos tipos de tumores muy diferentes desde el punto de vista inmunohistoquímico y de su comportamiento clínico: tumores triple negativo (TN, con receptor de estrógenos y progesterona negativos), y tumores con receptor estrogénico (RE) positivo. Además, dentro de los tumores RE positivo se sitúan los subtipos moleculares luminal A y B, que también difieren sustancialmente en la expresión génica y en la evolución clínica.

En el CMM HER2 negativo se pautarán tratamientos sistémicos (hormonoterapia o quimioterapia +/- terapias biológicas), con el objetivo de prolongar la supervivencia. A pesar de las diferencias expuestas, los diversos subtipos de CMM HER2 negativo podrían ser tratados con los mismos esquemas de quimioterapia, existiendo diversas opciones terapéuticas para la primera línea de tratamiento. La elección del esquema de tratamiento se realizará en función de diversos factores, siendo uno de los más importantes la agresividad y riesgo de la enfermedad, que va a condicionar el pronóstico en cada caso.

Los factores que más condicionan la agresividad o riesgo de un CMM HER2 negativo son los siguientes:

—Tumores triple negativo: independientemente del resto de factores clínicos.

—En tumores RE positivo: tratamiento adyuvante previo con antraciclinas y taxanos, intervalo libre de enfermedad (ILE) inferior a 2 años, afectación visceral (principalmente hepática) o la afectación de tres o más localizaciones metastásicas.

Como se ha comentado, no existe un único tratamiento estándar para la primera línea de tratamiento del CMM HER2 negativo. En los tumores RE positivo de bajo riesgo (localización ósea o no visceral, con ILE prolongado y sin adyuvancia óptima) podría optarse por una hormonoterapia de inicio. Sin embargo, en los tumores TN y en tumores RE positivo de alto riesgo (con alguna/s de las características previas de agresividad)

se debería elegir un esquema terapéutico que haya demostrado un alto porcentaje de respuestas y una mayor supervivencia libre de progresión (SLP), para conseguir un control de la enfermedad rápido y duradero.

Los fármacos más activos en CMM son los taxanos y las antraciclinas, pero actualmente la mayoría de las enfermas ya los han recibido en la adyuvancia, por lo que hay más posibilidades de que exista una resistencia a los mismos en la enfermedad avanzada.

Algunos estudios mostraron hace años que la poliquimioterapia podía conseguir una mayor SLP y, en algún caso, también una mayor supervivencia global (SG), pero a expensas de una importante toxicidad. Además, otros estudios concluyeron que la monoterapia secuencial conseguía una similar SG que la poliquimioterapia, pero con mejor tolerancia y calidad de vida.

En los últimos años se han publicado varios ensayos aleatorizados en los que se ha comparado la monoquimioterapia combinada o no con bevacizumab (Tabla I). Aunque todos ellos han mostrado que la adición de bevacizumab en la primera del CMM HER2 negativo consigue un aumento significativo de la SLP, con paclitaxel semanal se ha observado un sinergismo mayor que con el resto de quimioterápicos, lo que ha hecho que paclitaxel semanal-bevacizumab sea la combinación más recomendable. Las tasas de respuestas y las medianas de SLP conseguidas por los esquemas de quimioterapia y bevacizumab son las más elevadas de las publicadas en ensayos fase III en CMM HER2 negativo (Fig. 1). Este beneficio se ha observado tanto en las pacientes con tumores TN como con tumores RE positivo, a expensas de una mayor toxicidad, pero manejable y sin impacto en la calidad de vida.

Por todo ello, todas las enfermas que presenten un CMM HER2 negativo con criterios de agresividad serían candidatas a recibir una primera línea de tratamiento con quimioterapia (preferiblemente paclitaxel semanal) y bevacizumab.

TABLA I
ENSAYOS FASE III REALIZADOS CON BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 NEGATIVO

Estudio	Quimioterapia	n	Beneficio en RO	Mediana SLP (brazo beva)	HR SLP	p
E2100	Paclitaxel semanal	673	+25 %	11,8 m	0,48	< 0,0001
Avado	Docetaxel	763	+18 %	10,1 m	0,67	0,0002
Ribbon 1	Capecitabina	615	+12 %	8,6 m	0,69	0,0002
	Taxanos/Antr.	615	+13 %	9,2 m	0,64	< 0,0001

RO: respuestas objetivas; HR: hazard ratio; SLP: supervivencia libre de progresión.

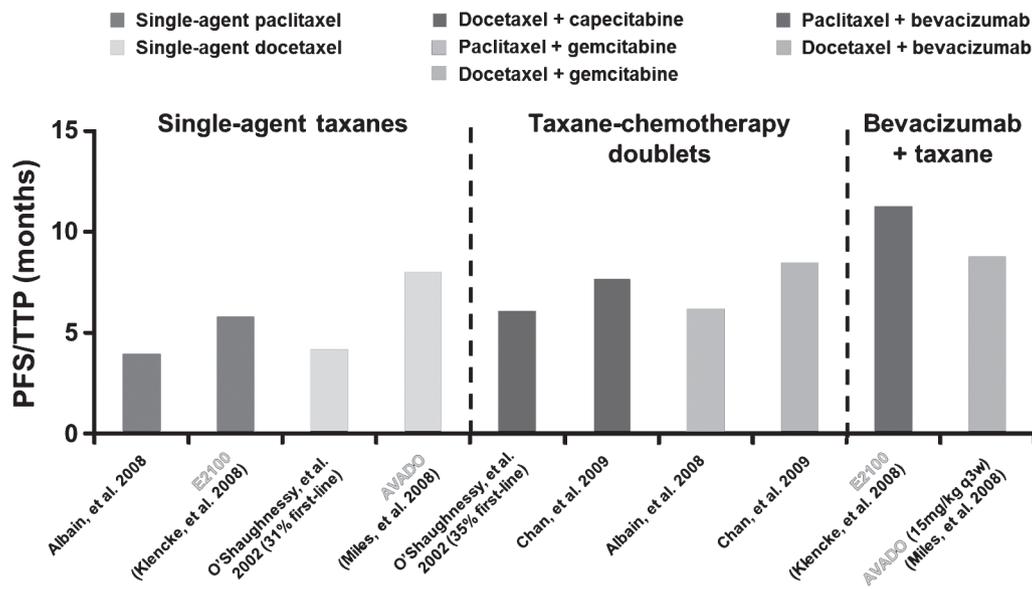


Fig. 1. Mediana de supervivencia libre de progresión de los principales ensayos realizados en primera línea de cáncer de mama metastásico HER2 negativo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Llobart-Cussac A, et al. A prognostic factor index for overall survival in a Her2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer population: Analysis of the Athena trial. ASCO 2013;555a.
- Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21(4):588-92.
- Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357(26):2666-76.
- Miles DW, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3239-47.
- Robert NJ, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1252-60.

El papel de la inducción en el mantenimiento de continuación en primera línea de CPNM

J. DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Una de las principales estrategias que han motivado el avance en los últimos cinco años en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado ha sido la incorporación de la terapia antianangiogénica. En el CPCNP, especialmente en la variante de adenocarcinoma, el aumento de expresión de VEGF se ha asociado con un comportamiento tumoral más agresivo y una peor evolución. Entre todas las opciones de bloqueo de la vía mediada por VEGF, la inhibición del VEGF mediante un anticuerpo específico, como bevacizumab, ha demostrado eficacia en el carcinoma de pulmón de tipo no epidermoide.

Actualmente, la finalidad del tratamiento del cáncer de pulmón avanzado consiste en conseguir la mayor supervivencia, tanto libre de progresión como global. Para lograr este objetivo es fundamental emplear los esquemas de tratamiento que consigan la mayor respuesta y que eviten la progresión inicial del tumor. Para este fin, se plantea el tratamiento de inducción que tendrá que ser diseñado con los esquemas de mayor eficacia. Por otra parte, se ha introducido el concepto de tratamiento de mantenimiento que tiene como finalidad mantener la respuesta conseguida con la inducción y durante el mayor tiempo posible. De este modo, el planteamiento sería que cuanto más se pueda prolongar la supervivencia libre de progresión, mayor posibilidad habrá de mantener la estabilidad clínica consiguiendo un beneficio en calidad de vida y control de síntomas. Además, una prolongación del tiempo a la progresión podría repercutir positivamente en la supervivencia final del paciente. Es probable que la eficacia que bevacizumab ha demostrado en el tratamiento del cáncer de pulmón se deba, en gran medida, a que es capaz de aportar un beneficio en ambos escenarios: la inducción y el mantenimiento.

El estudio de referencia de bevacizumab en cáncer de pulmón ha sido el del grupo ECOG (Eastern Cooperati-

ve Oncology Group) E4599 (1). En primer lugar porque fue el estudio que consiguió sobrepasar por primera vez la barrera del año de supervivencia en esta enfermedad, cuando se asociaba bevacizumab a la combinación de carboplatino y paclitaxel, 12,3 meses, frente a 10,3 meses en el grupo tratado solo con quimioterapia (hazard ratio [HR]: 0,79; $p = 0,003$). Además, un análisis posterior del grupo de pacientes con histología de adenocarcinoma, que suponían el 69 % de los pacientes evaluables, elevó la supervivencia hasta los 14,2 meses, frente a 10,3 meses en el grupo tratado con quimioterapia sola (HR: 0,69; IC 95 %: 0,58-0,83) (2).

Posteriormente, otros estudios, el segundo fase III, AVAIL, y los dos estudios fase IV de tipo observacional, los estudios SAIL y ARIES, orientados a la seguridad del bevacizumab en la clínica asistencial, han alcanzado resultados similares en términos de respuesta y supervivencia libre de progresión y global. Esta consistencia de resultados confirma el papel relevante que tiene bevacizumab al aportar un claro beneficio cuando se combina con la quimioterapia convencional.

De los ensayos clínicos diseñados para explorar el mantenimiento resulta relevante el estudio PARAMOUNT, que analizó el papel de pemetrexed cuando se continúa como mantenimiento tras una terapia de inducción con cisplatino. Este estudio demostró un incremento de supervivencia global, 16,9 frente a 14 meses (HR 0,78) cuando se empleaba pemetrexed como mantenimiento (3). Sin embargo, solo un 57 % de los pacientes que iniciaron la inducción llegaron al mantenimiento.

Por el contrario, en todos los estudios de bevacizumab, tanto en los iniciales como en los más recientes, AVAPERL, POINTBREAK y PRONOUNCE, se puede observar cómo entre un 65 y 70 % de los pacientes son capaces de acabar la inducción y ser candidatos al

mantenimiento. Este hecho es muy importante ya que confirma la necesidad de conducir al mayor número de pacientes al final de la inducción, sin haber progresado, para poder continuar controlando la enfermedad con el mantenimiento. Además, en el estudio AVAPERL, el mantenimiento combinado con bevacizumab y pemetrexed ha alcanzado el mayor beneficio visto en CPCNP en supervivencia libre de progresión, con una mediana de 10,2 meses desde la inducción (4).

Aunque bevacizumab como tratamiento de mantenimiento no ha sido analizado de una manera directa en los ensayos E4599 y AVAIL, los resultados que pueden extraerse de forma indirecta apuntan a un posible beneficio del bevacizumab como tratamiento de mantenimiento. Así, en un análisis retrospectivo de 351 pacientes del estudio E4599 que no habían progresado 21 días después de seis ciclos de quimioterapia de inducción, se observó una mayor supervivencia, 17 frente a 15,8 meses cuando el bevacizumab se mantenía (5).

Por todo ello, la adición de bevacizumab al tratamiento quimioterápico de primera línea ha conseguido en la variante de carcinoma de pulmón no epidermoide, alcanzar una mayor tasa de respuesta, un mayor porcentaje de

enfermos que finaliza la fase de inducción y un mayor número de pacientes candidato a prolongar el tiempo a la progresión a través de la terapia de mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
2. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416-23.
3. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902.
4. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-11.
5. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: Results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2012;7:1707-12.

Enfermedad residual en cáncer de ovario: las pacientes con mayor necesidad

A. SANTABALLA BERTRÁN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario i Politécnico La Fe. Valencia

El cáncer de ovario (CO) ocupa el sexto puesto en los tumores malignos de la mujer y es la causa más frecuente de muerte por tumores ginecológicos. En España 3.200 mujeres padecen cada año la enfermedad y 1.880 fallecen.

El tratamiento estándar del CO se basa en la cirugía citorrreductora seguida de una quimioterapia con platino y taxanos.

El estadio es el factor pronóstico más importante en CO. Alrededor del 70 % de las pacientes tienen un estadio III o IV. El segundo factor en importancia es la enfermedad residual tras la cirugía de citorreducción primaria, existiendo grandes diferencias en el pronóstico de las pacientes con resto microscópico (cirugía óptima) y el resto.

Desde la introducción de los taxanos hace 15 años ningún fármaco había conseguido mejorar los resultados que se obtenían con la quimioterapia con platino y

taxano. Los resultados de los estudios de combinación de quimioterapia con fármacos antiangiogénicos demuestran que tras 15 años tenemos un nuevo avance en el pronóstico de las pacientes con CO avanzado.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE OVARIO

BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE OVARIO

Dos estudios aleatorizados han estudiado la actividad de bevacizumab en primera línea de CO: GOG 218 e ICON 7. Existen algunas diferencias en cuanto a diseño y población fundamentalmente que es importante resaltar antes de analizar los datos de eficacia (Tabla I). El GOG 218 es un estudio aleatorizado doble ciego, que incluía pacientes con carcinoma de ovario, trompa o peritoneal primario con cirugía subóptima u óptima con

TABLA I

DISEÑO, POBLACIÓN, OBJETIVO DE ENSAYOS FASE III CON BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE OVARIO

<i>Ensayo</i>	<i>GOG 218 (n = 1.873)</i>	<i>ICON 7 (n = 1.528)</i>
<i>Diseño</i>	<ul style="list-style-type: none">– Doble ciego con placebo– Tres brazos:<ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab 15 mg/kg• Bevacizumab durante 15 meses• Revisión comité independiente	<ul style="list-style-type: none">– Abierto– Dos brazos– Bevacizumab 7,5 mg/kg– Bevacizumab durante 12 meses– No revisión comité independiente
<i>Población</i>	Estadio III (subóptimo) Estadio III (óptimo, visual/ palpable) Estadio IV	Estadio I o II (células claras o GIII) Estadio IIB -IV
<i>Objetivo primario</i>	SLP: RECIST y CA 125	SLP: RECIST
<i>Análisis de SG</i>	No planificado	Planificado
<i>Entrecruzamiento</i>	Sí	No

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

resto macroscópico (< 1 cm) tras la cirugía citoreductora primaria. Todas las pacientes recibían quimioterapia (QT) sistémica intravenosa (i.v.) con paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 6 cada 3 semanas, 6 ciclos y eran aleatorizadas a uno de los siguientes brazos: brazo control con placebo i.v. del ciclo 2 al 22, el segundo grupo recibía bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas desde el ciclo 2 hasta el 6 concomitante con la QT seguido de placebo del ciclo 7 al 22 y el tercer grupo que recibía bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas en el ciclo 2 hasta el 6 concomitante con la QT seguido de un mantenimiento con bevacizumab a la misma dosis del ciclo 7 al 22.

El diseño de ICON 7 era más sencillo, no tenía placebo y tenía solo 2 brazos. Incluyó pacientes con carcinoma de ovario, trompa o peritoneal primario con estadios I o IIA de alto riesgo (grado III o células claras) a IV. El brazo control era QT sistémica con paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 6 cada 3 semanas, 6 ciclos y el brazo experimental era la misma QT con bevacizumab 7,5 mg/kg desde el ciclo 1 al 18.

La toxicidad más importante relacionada con bevacizumab fue la hipertensión (grado 2 o mayor en el 22,9 % en GOG 210 y 18,9 % en ICON 7). No hubo diferencias significativas en otros efectos adversos como la perforación gastrointestinal o fístulas, proteinuria grado 3 o mayor, neutropenia grado 4 o mayor, trombosis venosa o arterial o complicaciones en la cicatrización.

Los resultados publicados de ambos estudios confirman que la incorporación de bevacizumab a la quimioterapia estándar aumenta la SLP cuando se administra concomitantemente con la quimioterapia y en mantenimiento, ya que no se demuestra el beneficio en la rama II (sin mantenimiento) del GOG 218. El análisis preliminar de supervivencia global no mostraba diferencias en ninguno de los dos estudios. Sin embargo, el subanálisis de la población de alto riesgo del estudio ICON 7, definida por estadio IV o estadio III con resto mayor de 1 cm tras la cirugía, demuestra un incremento en la supervivencia global de esta población. Este beneficio no se observa en el estudio GOG 218 a pesar de que la mayoría de las pacientes son de alto riesgo (Tabla II). La explicación de esta discordancia podría estar en el entrecruzamiento a la progresión, ya que se estima que aproximadamente 1/3 de estas pacientes recibieron bevacizumab en la progresión. Recientemente se han comunicado los datos finales de supervivencia de ambos estudios y siguen sin encontrarse diferencias significativas en GOG 218 (HR 0,88, 0,75-1,04) y en la población global de ICON 7 (HR 0,99, 0,85-1,14), pero existe una ganancia de 9,4 meses para las pacientes que recibieron bevacizumab (HR 0,78, 0,63-0,97).

La toxicidad más importante relacionada con bevacizumab fue la hipertensión (grado 2 o mayor en el 22,9 % en GOG 210 y 18,9 % en ICON 7). No hubo diferencias significativas en otros efectos adversos como la perforación

TABLA II
EFICACIA DE BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE OVARIO

	<i>GOG 218 (brazo I vs. III)</i>	<i>ICON 7</i>
<i>SLP por RECIST</i>		
HR	0,64 (0,55-0,75)	0,87 (0,77-0,99)
Aumento mediana	6 meses	2,5 meses
<i>SLP alto riesgo</i>		
HR		0,73 (0,60-0,93)
Aumento mediana		5,5 meses
<i>SG</i>		
HR	0,88 (0,75-1,04)	0,85 (0,48-0,85)
<i>SG alto riesgo</i>		
HR		0,64 (0,48-0,85)
Aumento mediana		7,8 meses

SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; HR: hazard ratio.

gastrointestinal o fístulas, proteinuria grado 3 o mayor, neutropenia grado 4 o mayor, trombosis venosa o arterial o complicaciones en la cicatrización

OTROS ANTIANGIOTÓNICOS EN PRIMERA LÍNEA DE CO: ENSAYOS FASE III

Pazopanib

Pazopanib es un antiangiogénico oral con efecto inhibidor tirosin-kinasa de los receptores VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR α y β , y c-kit. Ha sido estudiado como tratamiento de mantenimiento durante 2 años en pacientes con cáncer de ovario estadios II-IV, libres de progresión tras finalizar la QT con carboplatino-paclitaxel (AGO-OVAR 16). Se incluyeron 900 pacientes que fueron aleatorizadas a recibir 800 mg de pazopanib o placebo. Como se presentó en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología en 2013, pazopanib aumenta la SLP comparado con placebo (HR 0,76, con un incremento en la mediana de 5,6 meses). Los datos aún no son maduros para poder valorar si tiene o no impacto en la supervivencia global. La toxicidad es superior a la descrita con bevacizumab, con mayor incidencia de HTA grado 2-4, diarrea, hepatotoxicidad y toxicidad hematológica.

Nintedanib (BIBF 1120)

Nintedanib es otro antiangiogénico oral con efecto inhibidor tirosin-kinasa de los receptores VEGFR 1-3, PDGFR y FGFR 1-3. Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio aleatorizado doble ciego, que incluía pacientes con carcinoma de ovario, estadios IIB a IV tras la cirugía (AGO-OVAR 12). Se incluyeron 1.366 pacientes. Todas las pacientes recibían QT sistémica iv con paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 6 o 5 cada 3 semanas, 6 ciclos y eran aleatorizadas a uno de los siguientes brazos: brazo estándar con placebo y brazo experimental con nintedanib 200 mg cada 12 horas concomitante con la QT y mantenimiento hasta 120 semanas. Nintedanib aumenta la SLP comparado con placebo (17,3 vs. 16,6 meses HR 0,84, 0,72-0,98). En el análisis exploratorio de pacientes de alto riesgo según criterios ICON 7 y bajo riesgo, se encuentra que las pacientes de alto riesgo no tienen beneficio, mientras que la ganancia es superior a la población global en las de bajo riesgo (27,1 vs. 20,8 meses HR 0,74, 0,61-0,91).

Los efectos adversos más importantes son la diarrea, el aumento de las transaminasas, la hipertensión y la astenia.

AMG 386

AMG386 es una proteína de fusión que evita la interacción de las angiopoyetinas Ang-1 y Ang-2 con el receptor Tie-2 en el endotelio vascular. Está siendo evaluado en un estudio fase III doble ciego en primera línea de CO (TRINOVA 3), se administra concomitantemente con QT y posteriormente mantenimiento hasta progresión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Burger, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83.
2. Perren, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
3. Pujade-Lauraine E, et al. ICON7: Final overall results in the GICG phase III randomized trial of bevacizumab in newly diagnosed ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2013;23(Supl. 1).
4. Du Bois A, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): Results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.): abstr LBA5503.
5. Du Bois A, et al. AGO-OVAR 12: Aomized placebo controlled GCIG/ENGOT_Intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy +/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2013;23(Supl. 1).

Factores determinantes para definir la estrategia del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

C. NADAL SANMARTÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

En nuestra práctica diaria, cuando nos encontramos frente a un paciente con cáncer de colon metastásico, tratamos de recavar el máximo de información posible a través de la anamnesis, pruebas radiológicas, analíticas, técnicas de biología molecular, técnicas histológicas. Una vez tenemos esta información objetiva la ordenamos con el interés de hacernos una idea de qué tipo de situación estamos enfrentando. Básicamente tenemos en cuenta ítems como: la confirmación histológica de cáncer colorrectal, el tipo y el número de órganos afectados por metástasis, si la enfermedad es indolente o de riesgo vital, los biomarcadores pronósticos (BRAF), los síntomas relacionados con la enfermedad, el *performance status* del paciente, sus comorbilidades y deseos/expectativas. Todo ello nos permite hacernos una composición del cáncer colorrectal frente al que nos encontramos y establecer un objetivo de tratamiento. Este podrá ser un objetivo de curación o de paliación. Si el objetivo es de paliación, llevará intrínseco la voluntad de alcanzar la mejor supervivencia global, con la menor toxicidad/mayor calidad de vida posible.

Una vez hemos marcado el objetivo, debemos recurrir a los medios disponibles para su logro. Estos son la evidencia científica (que nos habla de eficacia y toxicidad), de la disponibilidad de drogas (depende de las agencias reguladoras y de los criterios de eficiencia de cada territorio) y de los biomarcadores predictivos de no respuesta (relacionados con los fármacos disponibles).

Es frecuente confundir algunos medios, como los biomarcadores predictivos de no respuesta, con información que define la biología del cáncer colorrectal. Y eso es un error.

En cáncer colorrectal, aunque hemos iniciado nuestra andadura en medicina personalizada, lo cierto es que a fecha de hoy no disponemos de una clasificación mole-

cular que nos defina bien más de 2 tipos biológicos de cáncer de colon. Por lo tanto aún no podemos personalizar en el tratamiento de un tipo de cáncer de colon concreto.

Eso sí, los factores predictivos de no respuesta a algunos fármacos nos permiten enriquecer nuestras poblaciones de cáncer colorrectal con mayor potencial de respuesta.

La realidad es que cuando tenemos un caso en nuestras manos, no sabemos a qué va responder mejor (quimioterapia sola, anti-EGFR, antiangiogénicos), aunque los biomarcadores de no respuesta nos permiten saber quiénes no van a responder a una determinada droga, y por eso son útiles y de obligada aplicación.

Con esta introducción quiero ilustrar que cualquier terapia aprobada es válida en un cáncer colorrectal, solo a excepción de aquellas para las que sabemos que el paciente no va a responder, pero en cambio va a sufrir su toxicidad.

En este contexto es lícito defender la estrategia de la antiangiogénesis como terapia de primera o segunda línea y como estrategia de tratamiento de continuación más allá de la primera línea.

La antiangiogénesis es una estrategia antineoplásica que actúa básicamente sobre el estroma tumoral, no sobre las células tumorales, por lo que las bases por las que se deberían regir su uso, mantenimiento/suspensión, quizás deberían ser distintas de las que utilizamos para los quimioterápicos o los anti-EGFR. El futuro del tratamiento del cáncer colorrectal pasará por incorporar nuevas estrategias, como la inmunoterapia o la modulación del estroma, que también precisarán nuevos criterios de aplicación y valoración, distintos a los que hemos venido utilizando.

Excepto el estudio NO16966 (Saltz, 2008), cuyo *endpoint* principal era la supervivencia libre de progre-

sión, el resto de estudios fase III con antiangiogénicos en cáncer colorrectal metastásico tienen la supervivencia global como *end point* primario y son todos positivos (E3200, Giantonio 2007; IFL, Hurwitz, 2004 y VELOUR, Van Cutsem, 2012).

Todos ellos muestran que la adición de la antiangiogénesis al tratamiento convencional incrementa la supervivencia global.

El estudio ML18147 (Bennouna, 2013) es el único estudio fase III randomizado disponible en cáncer de colon que demuestra un incremento de supervivencia global (“endpoint” primario) para la estrategia de mantenimiento de un biológico frente a su suspensión. Independientemente del valor absoluto de su resultado final, es bueno que nos planteemos si la antiangiogénesis debe considerarse una estrategia paralela a mantener pese a cualquier cambio de estrategia citotóxica.

También es cierto que, al considerar este contexto, sería vital disponer de marcadores que nos pudieran informar del agotamiento de esta estrategia en el tumor.

En estos 20 minutos discutiremos lo expuesto, el estudio ML18147 y las ventajas e inconvenientes que tiene la estrategia TML frente a otras aproximaciones, sobre todo por lo que hace referencia a la ganancia de supervivencia global y calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008;26(18):3110. *J Clin Oncol* 2009;27(4):653.
2. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105(1):58-64.
3. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
5. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
6. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.

Vemurafenib: aumento de la supervivencia en pacientes con melanoma BRAF mutado

J.L. MANZANO MOZO, L. LAYOS ROMERO, C. BUGÉS SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología. Hospital Germans Trias i Pujol. ICO-Badalona. Barcelona

La incidencia de melanoma ha ido aumentando en los últimos años, con una incidencia global de 160.000 nuevos casos durante el año 2013 (1), con una mortalidad de 48.000 casos/año. Mientras la mayoría de los casos diagnosticados en estadios tempranos son curables, los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica tienen un pronóstico muy pobre. Con anterioridad a la presencia de las terapias dianas, los tratamientos sistémicos han sido poco efectivos. Dacarbazina demostró respuestas del 10-15 %, medianas de supervivencia entre 6-9 meses y con una corta duración de la respuesta (2). Ha sido el mayor entendimiento de la biología, así como la inmunología del melanoma, lo que ha llevado al diseño de fármacos que han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico en los dos últimos años.

En esta ponencia dejaremos de lado la inmunoterapia (inhibidores de CTL4, inhibidores de PD1, PDL1), para centrarnos en las terapias diana, y más concretamente en los inhibidores de BRAF (vemurafenib).

MECANISMO DE ACCIÓN

BRAF es un evento común en la carcinogénesis de múltiples tipos de tumores. Se han detectado mutaciones entre 50-60 % de los melanomas, pero aparece también en el 40 % de los tumores de tiroides, 30 % de los tumores de ovario, y sobre un 10 % en cáncer colorrectal (3-5). El grupo australiano de Long presentó en ASCO 2010 el valor pronóstico de BRAF en melanoma, objetivado en una serie de 159 pacientes con melanoma, donde 102 eran *wild-type*, y 57 presentaban la mutación de BRAF. La mediana de supervivencia a los 5 años en mutados era de 11 meses (supervivencia a los 5 años 25 %) frente a 46 meses en los *wild-type* (supervivencia a los 5 años del 47 %), todo ello alcanzando

significación estadística ($p = 0,002$). La mutación más frecuente es la *V600E*, que supone la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 600 del exón 15. Esta se ha descrito en un 60 % de los melanomas, pero no es la única; tenemos *V600K*, descrita en revisiones anteriores en 1 %, pero en series más recientes aparece en 15-30 % de los casos (6). Otras mutaciones presentes en menor frecuencia, 1-3 % de los casos, son: *K601E*, *G469A*, *D594G*, *V600R*, *L597V*. Se había comentado en series antiguas que la presencia de mutaciones en *V600K* otorgaba resistencia a los inhibidores de BRAF. Resultados actuales muestran respuestas del orden del 30-40 % en pacientes mutados en posición *V600K*.

El gen BRAF codifica una serina-treonina quinasa, que es la clave efectora del eje RAS-RAF-MAPK quinasa (formado por la cadena MEK y ERK). El producto final de activación de esta cascada de transducción de señales es propagar esta fosforilación al interior del núcleo de la célula provocando la proliferación, crecimiento celular y angiogénesis (7). Se ha descrito que las mutaciones en *V600E* incrementan la actividad quinasa de BRAF desde 130 a 700 veces la actividad basal de BRAF. Las mutaciones en BRAF no son únicas (Tabla I); hemos de mencionar que existen 15-20 % mutaciones en NRAS, y más recientemente se han descrito mutaciones en *H-RAS* entre 30-40 % de los pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Dependiendo de la localización del melanoma predominan unas alteraciones genéticas sobre otras. Así, en pacientes con exposición crónica al sol presentan mutaciones de BRAF entre 5-30 %, NRAS 10-15 % y entre 2-17 % mutaciones en KYT. Los pacientes con melanoma con no exposición crónica al sol presentan mutaciones de BRAF en un 45 % de los casos, con mutaciones NRAS de 15-20 % y menos de 1 % de mutaciones en KYT (8).

TABLA I
MUTACIONES EN MELANOMA

BRAF	cKit
NRAS	GNAQ, GNA11, BAP1
HRAS	GRIN2, p53, CTNNB1
Pérdida PTEN	PI3K
Amplificación MITF	AKT
CDK2/4, ciclina D1	Expresión HGF-MET, IGFR, PDGFR

DIAGNÓSTICO MUTACIÓN BRAF

Las mutaciones se estudian por secuenciación PCR; existen diferentes métodos de secuenciación (Sanger, ABI BRAF), pero el único validado por la FDA es el *cobas 4800*, donde a partir de una muestra (biopsia, punción) de tamaño no inferior a 5 micras se pueden estudiar las mutaciones de BRAF. Es un método más sensible que Sanger o ABI, y no solo detecta en un 99 % las mutaciones de V600E, sino que también detecta las de V600K en un 70 % de los casos (9,10).

DESARROLLO DE INHIBIDORES DE BRAF

Vemurafenib es el primer inhibidor de BRAF aprobado para el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable. La FDA lo aprobó en agosto de 2011 para pacientes con mutaciones V600E, y la EMEA en febrero de 2012, en pacientes con mutaciones BRAF V600. El desarrollo de vemurafenib viene definido por el estudio *fase I*, donde de un total de 55 pacientes (49 afectados de melanoma) se incluyeron en la escalada de dosis, y posteriormente se añadieron 32 pacientes con melanoma en una fase extendida. La dosis máxima tolerada fue de 960 mg/12 horas, siendo los efectos secundarios predominantes, la presencia de rash grado II-III, artralgias y astenia. Se objetivó un 81 % de respuestas, de las que el 56 % fue confirmado (11). El estudio pivotal fue publicado en junio de 2011 (12); se trata de un estudio *fase III* que compara una rama experimental con vemurafenib, frente al brazo control dacarbazina. Se randomizaron a 675 pacientes con melanoma metastásico nativos de tratamiento, con presencia de la mutación V600E. El esquema era vemurafenib 960 mg/12 horas diariamente frente a dacarbazina 1.000 mg/día 1 cada 3 semanas. Los objetivos principales del estudio eran supervivencia libre de progresión y supervivencia global; como objetivos secundarios valoraron la tasa de respuestas, duración de las respuestas y datos de seguridad. En cuanto a

las características de los pacientes hemos de mencionar que estaban bien balanceados los dos brazos de tratamiento, mostrando un 66 % de pacientes con metástasis viscerales (M1c) y elevación de LDH en un 59 % de los casos; esto indica que eran pacientes de mal pronóstico. Analizando uno de los objetivos principales del estudio, la supervivencia libre de progresión mostró un beneficio en el brazo de *vemurafenib* frente a dacarbazina (5,3 meses frente 1,6; HR 0,26, $p < 0,0001$), que alcanzó la significación estadística, con una disminución del riesgo de recaída del 74 %. La supervivencia global mostró un beneficio en la rama de vemurafenib frente a dacarbazina (84 % a los 6 meses frente 64 %; HR 0,37, $p < 0,001$) de forma significativa, disminuyendo el riesgo de muerte en un 63 %. Datos más recientes (13) nos muestran supervivencias de 13,2 meses en la rama de vemurafenib frente a 9,6 meses con dacarbazina (HR 0,62, $p < 0,001$). Se ha mencionado, dado que afecta directamente a la supervivencia, que un 17 % de los pacientes que progresaron en la rama de dacarbazina iniciaron tratamiento con ipilimumab, frente a un 6 % de los pacientes que progresaron a vemurafenib. Las respuestas eran de 48 % con vemurafenib, frente a un 5 % con dacarbazina. En el análisis de subgrupos todos los pacientes se beneficiaban del tratamiento con vemurafenib, tanto en supervivencia global, como en supervivencia libre de progresión, con independencia de la edad, sexo, región de origen, LDH o estadio metastásico. Tanto es así que en una reciente publicación en 24 pacientes con metástasis cerebrales se objetivó en un 37 % de pacientes un grado de regresión mayor del 30 %, con supervivencias medianas globales de 5,3 meses y tiempo a la progresión de 4 meses (14).

TOXICIDAD

Las *toxicidades* más frecuentes fueron las cutáneas; dentro de las mismas podemos señalar la presencia de rash grado II-III en un 18 % de los casos, hiperqueratosis en un 6 % y aparición de tumores cutáneos en un 20 % de los casos (12 % carcinomas escamosos cutáneos, 8 % queratoacantomas); la mediana de aparición de estos tumores es de una media de 8 semanas de tratamiento con inhibidores de BRAF. Hemos de recalcar que algunos queratoacantomas regresan espontáneamente, pero son rescatables quirúrgicamente en todos los casos, sin afectar al pronóstico del paciente. Otras toxicidades de interés son la aparición de artralgias grado II-III en un 21 % de los casos, y fatiga grado II-III en un 18 % de los casos.

Recientemente ha sido publicado el estudio *fase II* con vemurafenib en pacientes tratados previamente con mutación BRAF V600 (15). Se incluyeron un total de 132 pacientes (92,5 % mutaciones V600E, 7,5 % mutaciones V600K). En cuanto a las característi-

cas, mencionar de nuevo que un 61 % de pacientes era de mal pronóstico (M1c) y un 49 % de los pacientes había realizado al menos dos líneas de quimioterapia. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuestas, mostrando 53 % de respuestas parciales (6 % completas) y estabilizaciones del 29 % con vemurafenib. La mediana de duración de respuesta fue de 6,7 meses, con medianas de supervivencia global de 16 meses, y un tiempo a la progresión de 6,8 meses. La toxicidad fue de predominio cutáneo, con rash grado III en un 7 %, fotosensibilidad grado III 3 %, y la aparición de carcinomas escamosos y queratoacantomas en un 26 % de los casos. Otras toxicidades mostradas fueron artralgias grado III en un 6 % y astenia grado III en un 2 % de los casos. Merece atención especial dos artículos recientemente publicados que intentan explicar la aparición de mutaciones en RAS en pacientes que presentan carcinoma escamoso cutáneo o queratoacantoma, al ser tratados con inhibidores de BRAF. El primer estudio (16) analiza la presencia de mutaciones en RAS, en dos cohortes de muestras de pacientes con carcinoma cutáneo tratados con inhibidores de BRAF. En una primera cohorte, con 21 tumores, denotan 13 mutaciones en RAS (12 en HRAS), y en la muestra de validación con 14 muestras de tumor, objetivan 8 mutaciones en RAS (4 en HRAS). Por lo tanto demostraron un 60 % mutaciones en RAS, siendo la más prevalente HRAS Q61L. Posteriormente, demostraron en líneas celulares de HRAS Q61L, que la exposición a vemurafenib estaba asociada a activación de la vía MAPKinasas, por tanto, asociada a la proliferación celular. Por último demostraron en líneas celulares que vemurafenib, no era ni iniciador ni promotor de la carcinogénesis, pero sí que aceleraba el crecimiento de las lesiones en pacientes con mutaciones en HRAS, y este crecimiento era detenido utilizando un inhibidor de MEK. El segundo estudio (17) analiza las muestras de 237 queratoacantomas o carcinomas cutáneos de pacientes que reciben un inhibidor de BRAF (19), o bajo tratamiento inmunosupresor (53), o de tumores que se han desarrollado espontáneamente (165); se analizaron las mutaciones en TP53, CDKN2A, HRAS, KRAS y PIK3CA. Se encontró una alta frecuencia de mutaciones en RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF con respecto a los no tratados con inhibidores (21,1 vs. 3,2 %; $p < 0,01$), aunque las mutaciones globales entre los tres grupos eran similares (Raf inhibidores 21,1 frente a 19 % en los inmunodeprimidos y frente a 18 % en los tumores espontáneos). Esto puede ser explicado por dos hipótesis: la de *transactivación de Rosen* y la de *Marais* (18). La transactivación de Rosen nos explica que los inhibidores de BRAF tienen predilección por los homodímeros de BRAF. En situación de activación de RAS o por activación de otros receptores tirosina kinasa (IGFR, PDGFR), Raf forma heterodímeros BRAF-CRAF. Al dar inhibidor de BRAF, este se une a la subunidad de BRAF del complejo BRAF-CRAF, inhibiendo

esta, pero transactivando CRAF, por lo que a su vez activa la vía MAPKinasas. El segundo modelo de Marais viene relacionado con la situación de BRAF en la membrana celular. La activación de RAS hace reclutar a la membrana celular a CRAF, el inhibidor de BRAF localiza en la membrana BRAF *wild-type*, y se une a este, mejorando la señalización de CRAF por heterodimerización, consiguiendo la activación de MAPKinasas. Por lo que podemos concluir que CRAF es el epicentro de la activación de esta vía.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Si bien podemos afirmar que el tratamiento con inhibidores de BRAF muestra alta tasa de respuestas, con clara mejoría tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global, es la norma que la mayoría de pacientes muestren resistencia al tratamiento a los 7 meses del mismo. Recientemente se han publicado en una serie de 45 pacientes los melanomas metastásicos tratados con inhibidores de BRAF, los mecanismos de resistencia tanto temprana como adquirida, de forma prospectiva, que confirman los datos retrospectivos que ya conocíamos, y que describiremos en este apartado (19-25). El melanoma es un tumor muy heterogéneo donde conocemos en gran medida el número de mutaciones y sobreexpresiones de genes, pero desconocemos en qué momento aparecen, cuáles son las que aparecen, dado que son diferentes para cada tipo de tumor. Se pueden presentar diferentes mecanismos de resistencia: por un lado tenemos las mutaciones en RAS; ya hemos comentado que entre 15-20 % de melanomas tienen mutaciones en N-RAS Q61K y hemos disertado de la aparición de mutaciones en HRAS Q61L entre 30-50 % de los pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Un segundo punto es la sobreexpresión de CRAF, y la de COT (MAPK3K8, actúa directamente sobre MEK y ERK). Como tercer punto, existe un 10 % de pacientes que tienen mutaciones en MEK C121S. Otro punto a destacar es la sobreexpresión de receptores de membrana con actividad tirosina-kinasa, como el receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGFR) o el receptor del factor de crecimiento de las plaquetas (PDGFR). Estos, cuando están activados, ponen en marcha la cascada de transducción de señales con activación de la vía AKT-mTOR, para en un paso final llevar al crecimiento tumoral, proliferación y supervivencia de la célula. Otra de las vías implicadas es la pérdida de PTEN frecuente en melanoma (15-30 % de los casos), hecho que puede ocurrir concomitante a la presencia de mutaciones en BRAF, resultando un incremento de la señal de PI3K. Mencionaremos también la presencia de mutaciones en eje PI3K/AKT, mutaciones en ciclina D y CDK4 (40 %), sobreexpresión HGF/Met como actores que intervienen en la resistencia a vemurafenib (Tabla II).

TABLA II
MECANISMOS DE RESISTENCIA

<i>Resistencia adquirida</i>	<i>Resistencia primaria</i>
PDGFR	MET, SRC activación
NRAS Q61K	Pérdida PTEN
BRAF truncado	COT
BRAF splicing	AKT, PIK3CA
IGF1R	Ciclina D1 expresión
ARAF-CRAF	Inactivación RB1

Para finalizar este apartado comentaremos que no se han encontrado mutaciones secundarias de resistencia en BRAF, que sí aparecen en otros tumores (EGFR y cáncer de pulmón), aunque haremos mención de dos trabajos publicados recientemente (26-28). En el primero se detecta en un 20 % de los casos de pacientes tratados con inhibidores de BRAF, con amplificaciones del V600E BRAF. Esta sobreexpresión, confiere resistencia a los inhibidores de BRAF, la cual puede ser revertida aumentando las dosis del inhibidor o combinándolo con un inhibidor de MEK. En este trabajo se ha visto que esta amplificación de BRAF es independiente de la sobreexpresión de CRAF. En el segundo trabajo se demuestra que en la progresión a inhibidores de BRAF, el tumor retiene esta mutación, aunque se sugiere que hay un *splice variant* de BRAF, el cual provoca una pérdida del dominio de unión RAS, conllevando un aumento de la dimerización de RAF, y consecuentemente provocando resistencia a los inhibidores de BRAF.

OTROS INHIBIDORES BRAF

Brevemente comentaremos un segundo inhibidor de BRAF: dabrafenib (GSK 2118436) (29-32). En el estudio fase I que incluyó a pacientes con otras mutaciones diferentes a la V600E, como la V600K, V600D, se determinó la máxima dosis tolerada que fue de 150 mg cada 12 horas. A esta dosis, la inhibición de ERK llegó al 90 %. De un total de 20 pacientes incluidos en la fase I, se obtuvieron respuestas del 77 % en pacientes con V600E y de un 44 % con la mutación V600K. Los datos preliminares de supervivencia libre de progresión llegaron a ser de 8,3 meses. La droga era bien tolerada, presentando astenia grado III en un 2 %, fiebre en un 2 % y la presencia de tumores cutáneos. Se han presentado datos de 10 pacientes tratados con dabrafenib y metástasis cerebrales, viéndose por pruebas de RMN

craneal, respuesta en 9 de ellos. En el estudio fase III (BREAK-3) se randomizaron 3:1 a 250 pacientes al tratamiento de dabrafenib frente a DTIC, permitiendo el cruzamiento de brazos a la progresión. Se objetivó un beneficio en supervivencia libre de progresión de 5,1 meses con dabrafenib frente a 2,7 meses con DTIC con HR: 0,30 (objetivo primario), respuestas del 50 % y, aunque con datos no publicados, mejoría en la supervivencia global HR: 0,61.

FUTURAS DIRECCIONES

Dada la presencia de resistencias tempranas con el uso de inhibidores de BRAF, así como avalado por los resultados de ensayos preclínicos, el futuro inmediato vendrá definido por los estudios de combinación de dos o más drogas. En este sentido nos parece de enorme interés mostrar los datos de un estudio fase I-II (32) con un total de 162 pacientes con mutación de BRAF V600E, nativos de tratamiento, donde se combinó en 54 pacientes dabrafenib a dosis de 150 mg cada 12 horas con trametinib (GSK1120212), a dosis de 2 mg/día frente a dabrafenib monoterapia (54 pacientes). La mediana de tiempo a la progresión en la combinación fue de 9,4 meses frente a 5,8 monoterapia (HR: 0,39), con respuestas del 76 % en la combinación frente a 54 % en la monoterapia y con un perfil de toxicidad favorable. La doble combinación de BRAF y MEK provocó aparición de carcinomas escamosos cutáneos en 7 % frente a un 19 % en la monoterapia y la disminución del grado de hiperqueratosis. Se han puesto en marcha múltiples estudios de combinación (Tabla III) de inhibidores de BRAF con inhibidores de MEK, inhibidores de MEK con inhibidores de PI3K, inhibidores de BRAF con inhibidores de VEGF, etc.

CONCLUSIONES

El tratamiento del melanoma avanzado ha cambiado radicalmente desde la aparición en 2011 de las terapias dianas (BRAF, MEK) y de la inmunoterapia (ipilimumab). Si nos centramos en los inhibidores de BRAF se ha demostrado beneficio en supervivencia, con respuestas clínicas rápidas, pero con aparición de resistencias tempranas a dichos tratamientos. Es por ello que es prioritario utilizar los estudios preclínicos, así como diseñar estudios clínicos, con el objetivo de estudiar de forma prospectiva en forma de biopsias seriadas, cuáles son los mecanismos de resistencia que aparecen en estos tumores tan heterogéneos. Con ello conseguiremos seleccionar mejor el tratamiento para cada paciente, evitando costes y toxicidades innecesarias.

TABLA III

COMBINACIONES CON INHIBIDORES BRAF MELANOMA METASTÁSICO

FIII	Dabrafenib + trametinib vs. vemurafenib (cerrado)
FIII	Dabrafenib + trametinib vs. dabrafenib + trametinib placebo (cerrado)
FIII	Vemurafenib + GDC-073 (MEK) vs. vemurafenib + GDC-073 placebo (abierto)
FIII	LGX818 (BRAFi) + MEK 162 vs. LGX818 vs. vemurafenib (abierto)
FII	Vemurafenib + bevacizumab vs. vemurafenib (abierto)
FII	Vemurafenib seguido ipilimumab (abierto)
FI	Vemurafenib + Hsp90 inhibidor (XL888)
FI	Vemurafenib + PI3K i (BMK120)
FI	Vemurafenib +CDKi (P1446A)
FI	Vemurafenib + Multitarget kinasa inhibitor (PLX3397)

BIBLIOGRAFÍA

- National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results. Available at: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/accessed Dec 2013>.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment with advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
- Garnet MJ, Marais R. Guilty as charged: BRAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004;6(4):313-9.
- Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene* 2010; 29(41):5545-55.
- Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885-93.
- Long GV, Alexander M, Menzies, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-46.
- Ribas A, Flaherty K. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:426-33.
- Luke JJ, Hodi FS. Vemurafenib and BRAF inhibition: A new class of treatment for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):9-14.
- Woodman SC, Lazar AJ, Aldape KD, et al. New strategies in melanoma: Molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1-6.
- Andersson S, Bloom K, Vallerou DU, et al. Molecular testing for the BRAF mutation in clinical trials of the BRAF inhibitor in metastatic melanoma: Clinical validation studies of the analytic performance of a companion diagnostic. *ESMO* 2011: abstr 4403.
- Flaherty K, Puzanov I, Kim K, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- Mc Arthur GA. Improved survival with vemurafenib in melanoma metastatic with BRAF V600E mutation. *ECCO/ESMO* 2011: abstr 28LBA.
- Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF mutation v600E melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of a open-label pilot study. *EJC* 2013 (on-line available).
- Sosman JA, Kim K, Schucheter L, et al. Survival in BRAF V600E-Mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
- Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366:207-15.
- Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF Inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:316-21.
- Ribas A, Flaherty K. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:426-33.
- Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, et al. The genetic landscape of clinical resistance to BRAF Inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discovery* 2014 (on-line; January).
- Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: Unravelling mechanisms and future options. *Cancer Res* 2012;71(23):7137-40.
- Marzuka A, Flaherty K. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: Clinical trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):33-39.
- Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: A first step toward manageable disease. *Cancer Cell* 2012;18:683-95.
- Ribas A, Hersey P, Middleton M, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;18(2):1-6.
- Salama A, Flaherty KT. BRAF in melanoma: Current strategies and future directions. *Clin Cancer Res* 2013;19(16).
- Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP Kinase pathway reactivation. *Nature* 2010;468:968-72.
- Nazarian R, Shi H, Wang C, et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf V600E inhibition by RTK or NRAS upregulation. *Nature* 2010;468:973-7.
- Heidorn SJ, Milagre C, Withalaker S, et al. Kinase dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to driver tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140:209-21.
- Poulilakos PI, Zhang C, Bollag G, et al. Raf inhibitors transactivate RAF dimmers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464:427-30.
- Kefford RA, Arkenau H, Brown MP, et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF Kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- Infante JR, Falchook GS, Lawrence DP, et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK ½ inhibitor GSK1120212 dosed in combinations with the oral BRAF inhibitor GSK2118436. *J Clin Oncol* 2011;29:CRA8503.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase III randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;380.
- Flaherty KT, Infante JR, Adil D, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600E mutations. *N Engl J Med* 2012;367:18.

Vismodegib en carcinoma basocelular avanzado: ante una nueva perspectiva

L. DE LA CRUZ MERINO¹, J.J. RÍOS MARTÍN²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y por ende donde asienta el mayor número de tumores malignos en la especie humana. Las neoplasias malignas de piel han sido tradicionalmente distinguidas en 2 grandes grupos: cánceres de piel no melanoma (carcinomas basocelulares y espinocelulares) y melanoma. En los últimos años hemos asistido al auge en el conocimiento de la biología molecular de los tumores cutáneos y al desarrollo con fines terapéuticos de moléculas dirigidas a aberraciones moleculares específicas.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES: LA VÍA HEDGEHOG

El carcinoma de células basales es el tumor más frecuente en la raza caucásica a nivel mundial, siendo tres veces más común que el cáncer de pulmón. En EE. UU. tiene una incidencia estimada anual del 0,1-0,5 % lo que supone en torno a un millón de nuevos casos diagnosticados anualmente. La patogenia de esta neoplasia está directamente vinculada a la exposición ultravioleta (en particular el espectro UV-B, de 290 a 320 nm) y al fototipo cutáneo A. Asimismo, existen síndromes hereditarios que confieren mayor riesgo de padecer este tipo de tumor (Gorlin, Bazex-Dupré-Christol, Rombo) (1).

El descubrimiento de mutaciones en el gen *patched homologue 1* (PTCH1) en la línea germinal de pacientes con síndrome de Gorlin y en casos de carcinomas de células basales esporádicos, puso de relevancia la importancia de la ruta de señalización Hedgehog (HH) en carcinogénesis humana (2). Esta vía de señalización está involucrada en la regulación del crecimiento y diferenciación durante la embriogénesis, así como en el mantenimiento de las células “stem” progenitoras en gran parte de los tejidos en edad adulta. PTCH1 es parte de un complejo de receptores en la superficie celular compuesto por 2 proteínas transmembrana: PTCH1 y *smoothened*

(SMO). En condiciones basales PTCH1 ejerce control sobre SMO y lo mantiene en estado inactivado. HH es una proteína que actúa como ligando de PTCH1, activando la ruta de señalización de manera que cuando HH se une al complejo de receptores (vía PTCH1) la ruta de SMO se libera iniciándose la señalización que implica la activación de factores de transcripción como el *glioma-associated oncogene* (GLI)1, GLI2 y GLI3. Finalmente los genes diana de esta ruta de señalización incluyen reguladores del ciclo celular como WNT, TGF- β , PTCH1 y GLI1 (2).

La vía HH se encuentra habitualmente inactivada en tejidos adultos. Sin embargo, la mayoría de carcinomas de células basales presentan mutaciones en la vía HH que inactivan PTCH1 (mutación de pérdida de función) o que activan constitutivamente SMO (mutación de ganancia de función) (3). Estas mutaciones implican la activación constitutiva de la ruta de señalización mediada por HH, lo que implica una proliferación celular descontrolada. La justificación para el desarrollo de moléculas que bloqueen esta vía es por tanto indiscutible.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES: VISMODEGIB

Desde hace varios años se conocía que el alcaloide esteroideo ciclopamina ocasionaba teratogenicidad por interrupción de la señalización de la vía HH mediante su unión a SMO. GDC-0449 o vismodegib es un inhibidor selectivo de SMO con mayor potencia y mejor perfil farmacológico que ciclopamina (3,4).

Después de demostrar actividad antitumoral preclínica, se inició un estudio fase I para evaluar dosis óptima y seguridad de vismodegib en pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados (CBCla) o metastásicos (CBCm) y otros tumores sólidos (4). Este estudio

constaba de 2 fases: una de escalada de dosis en la que se determinó la dosis de 150 mg al día como la óptima; y otra en la que se incluyó una cohorte adicional de pacientes tratados con este nivel de dosis para obtener más información sobre farmacocinética, farmacodinámica y seguridad. Posteriormente, se introdujeron nuevas enmiendas que permitían incluir 2 cohortes de enfermos adicionales: 1ª cohorte: 20 pacientes con carcinoma basocelular avanzado tratados a dosis de 150 y 270 mg; 2ª cohorte: 16 pacientes con tumores sólidos (10 con carcinoma basocelular) para analizar las propiedades farmacocinéticas de una nueva formulación de vismodegib a 150 mg al día.

En base a estos resultados, entre 2007 y 2008 se incluyeron 33 pacientes con CBCla (n = 15, 45 %) o CBCm (n = 18, 55 %). Respecto a la tasa de respuestas objetivas (TRO) en la población con CBCm se obtuvo un 50 % (9/18) de respuestas totales, 38,9 % de estabilizaciones (7/18) y solo 2 progresiones. En los CBCla se obtuvo un 60 % (9/15) de TRO, 4 estabilizaciones y 2 progresiones. En el momento del análisis de estos datos (*cutoff*, febrero 2009) la mediana de tiempo en estudio era de 9,8 meses y la mediana de duración de la respuesta de 8,8 meses (4).

El estudio pivotal ERIVANCE incluyó a 104 pacientes (33 CBCm y 71 CBCla) que recibieron vismodegib ininterrumpido a dosis de 150 mg/d. La TRO por comité independiente en CBCm y CBCla fue del 30 % y 43 %, respectivamente (5). Asimismo, de los 63 pacientes con CBCla incluidos finalmente para el análisis de eficacia, en la mayoría se objetivó algún grado de disminución tumoral y en 13 (21 %) se alcanzó una remisión completa (Tabla I). En el congreso EADV 2013 Dirix comunicó los resultados del objetivo secundario duración de respuesta (DR). Tras un seguimiento de 24 meses, la mediana de DR en CBCla era de 26,2 meses (9,0-no alcanzada) (6).

En cuanto a los datos de seguridad del estudio fase I-II inicial y del ensayo ERIVANCE cabe destacar que no se encontró toxicidad limitante de dosis con vismodegib y como efectos secundarios de cualquier

TABLA I
TASA DE RESPUESTA OBJETIVA EN CARCINOMA BASOCELULAR LOCALMENTE AVANZADO (CBCLA) EN EL ESTUDIO PIVOTAL ERIVANCE

	CBCla (n = 63)	
	Independiente	Investigadores
	(endpoint ppal.)	
Respondedores, n (%)	27 (42,9)	38 (60,3)
Enfermedad estable, n (%)	24 (38,1)	15 (23,8)
Progresión de la enfermedad, n (%)	8 (12,7)	6 (9,5)
No evaluable, n (%)	4 (6,3)	4 (6,3)
95 % IC para la respuesta objetiva	(30,5-56,0)	(47,2-71,7)
p-valor	< 0,0001	

grado más frecuentes se documentaron (datos ensayo ERIVANCE) espasmos musculares (68 %), alopecia (63 %), disgeusia (51 %), pérdida de peso (46 %), astenia (36 %) y anorexia (23 %) (4,5). La toxicidad grado 3-4 fue infrecuente (Tabla II) aunque en el ensayo pivotal la causa más frecuente de abandono de tratamiento en CBCla fue por decisión del propio paciente (25 % abandonos).

Tras recibir aprobación por la FDA y la EMA, y en espera de los datos maduros del estudio de acceso expandido (STEVIE), cabe decir que vismodegib representa una oportunidad terapéutica inédita y muy prometedora en pacientes con CBCla y CBCm.

TABLA II
PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS GRADO 3-4 NCI CTCAE CON VISMODEGIB EN EL ESTUDIO FASE I-II (n = 33 PACIENTES) Y ERIVANCE (n = 104 PACIENTES)

Efectos adversos	G3-Fase I/2	G3-Erivance	G4-Fase I/2	G4-Erivance
Astenia, n (%)	4 (12,1)	4 (3,8)	0	1 (1)
Calambres, n (%)	1 (3,3)	6 (5,8)	0	0
Pérdida de peso, n (%)	2 (6,6)	8 (7,7)	0	0
Disgeusia, n (%)	0	0	0	0

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowson AN. Basal cell carcinoma: Biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006;19(Supl. 2):S127.
2. Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology* 2010;51:81-94.
3. Williams JA. Hedgehog signaling pathway as a target for therapeutic intervention in basal cell carcinoma. *Drug News Perspect* 2003;16:657-62.
4. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-72.
5. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171-9.
6. Dirix, et al. EADV Congress Istanbul (Turkey). 2013.

Angiogénesis como diana antitumoral. ¿Hemos mejorado la acción anti-angiogénica?

J. ALBANELL MESTRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

La familia de señalización VEGF incluye cinco ligandos de la familia de señalización de VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, y *placental growth factor* [PlGF]), 3 receptores (VEGF receptor [VEGFR]-1 [FLT-1], VEGFR-2 [FLK-1/KDR], y VEGFR-3 [FLT-4]) y 2 co-receptores (neuropilina [NRP]-1 y NRP-2). Además, hay múltiples isoformas de VEGF-A (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, y VEGF₂₀₆). Los receptores de esta familia se localizan sobre todo, pero no exclusivamente, en células endoteliales vasculares. Esta diversidad de la familia de VEGF abre la puerta a numerosas estrategias anti-angiogénicas para el tratamiento del cáncer.

VEGF-A, mediante su unión a VEGFR-2, juega un papel clave en la angiogénesis normal y tumoral. El reconocimiento de este papel crítico de VEGF-A llevó al desarrollo de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado y de otros tumores. Más recientemente, y debido al papel de otros factores angiogénicos en la señalización de la familia de VEGF, se desarrollaron y aprobaron fármacos anti-angiogénicos adicionales tales como aflibercept (VEGF Trap) y regorafenib. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que contiene componentes de los receptores de VEGFR-1 y de VEGFR-2. Gracias a este innovador desarrollo, aflibercept se une a múltiples ligandos angiogénicos (VEGF-A, VEGF-B y PlGF). En varios modelos de xenoinjertos tumorales, aflibercept inhibe el crecimiento de tumores nuevos y establecidos, inhibe la angiogénesis tumoral, reduce la densidad, flujo y permeabilidad vascular, e inhibe la formación de metástasis. Además, cuando se combina con otras terapias (p. ej. radioterapia o varios quimioterápicos), se observa mayor efecto antitumoral y anti-angiogénico que con cada agente por separado.

Este fármaco fue aprobado recientemente en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que es resistente o ha progresado a quimioterapia basada en oxaliplatino. Una de las características distintivas de aflibercept es la unión (y bloqueo) de PlGF, y en menor medida de VEGF-B, que parece tener un papel importante en el *switch* angiogénico en condiciones patológicas. PlGF se une a VEGFR-1, aumenta la expresión de VEGF-A y tiene efectos sinérgicos con VEGF-A sobre la señalización angiogénica en cáncer y en otras condiciones patológicas. El PlGF parece promover el crecimiento de células tumorales de manera autocrina/paracrina, está sobreexpresado y tiene valor pronóstico en varios cánceres (p. ej. colorrectal, gástrico, mama, pulmón), y sus niveles se elevan tras exposición a quimioterapia o a terapias anti-angiogénicas. Estas observaciones abren la hipótesis de poder investigar el papel de los niveles de PlGF, y en menor medida de VEGF-B, en la selección de pacientes con mayor probabilidad de beneficio a aflibercept.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008;8:579-91.
2. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575-83.
3. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
4. Gaya A, Tse V. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:484-93.
5. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to FOLFIRI improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012.

Aflibercept. Supervivencia, respuesta y encaje clínico en el tratamiento del cáncer colorrectal

P. GARCÍA ALFONSO

Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El cáncer colorrectal se encuentra entre los tipos de tumores más frecuentes en los países occidentales. Supone la 4ª causa de muerte en el mundo lo que alcanza al 8 % de todas las causas de muerte por cáncer. En 2008 la incidencia de CCR fue de 1,2 millones de casos, con una mortalidad de alrededor de 600.000 en todo el mundo (1).

Aproximadamente el 25 % de los pacientes se presentarán con metástasis a distancia y más de la mitad de los que se presentan con estadios precoces progresarán a enfermedad metastásica. Esos pacientes presentan mal pronóstico con una tasa de supervivencia a 5 años del 10 % aproximadamente.

Los pacientes que padecen un cáncer colorrectal metastásico (CCRM) y progresan tras una primera línea de tratamiento tienen una mediana de supervivencia global de tan solo 12 meses. Estos pacientes precisan nuevas terapias que incrementen su supervivencia.

La terapia tras la primera progresión de la enfermedad se basa en un tratamiento cruzado de oxaliplatino a irinotecán, o viceversa. Los resultados de la terapia secuencial, comunicados por Tournigand y cols., en un estudio en que los pacientes con CCRM de nuevo diagnóstico fueron aleatorizados a FOLFOX seguido por FOLFIRI o la secuencia inversa como tratamientos de primera y segunda línea apoyan este enfoque (2).

Los tratamientos estándares actuales para CCRM han evolucionado para añadir terapias biológicas dirigidas a FOLFOX o FOLFIRI. Los objetivos para las terapias biológicas incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab y aflibercept) y receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab).

La FDA ha aprobado tres agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: bevacizumab, aflibercept y regorafenib.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a VEGF-A previniendo su unión con VEGFR-1 y VEGFR-2. Este antiangiogé-

nico ha sido aprobado en primera línea de CCRM en base a los resultados del estudio fase III comparando IFL solo con IFL más bevacizumab en 813 pacientes sin tratamiento. La adición de bevacizumab se asoció con un incremento de la supervivencia global cuando se comparó con el brazo control (mediana de supervivencia 20,3 *versus* 15,6 meses HR 0,66; $p < 0,001$).

Bevacizumab en combinación con FOLFOX en segunda línea (estudio E3200) (3), ha demostrado un beneficio en supervivencia global, 12,9 *vs.* 10,8 meses (HR 0,75), en pacientes previamente tratados con irinotecán. El estudio ML18147 (4) (tratamiento a través de múltiples líneas TML) con bevacizumab, demostró un beneficio en supervivencia global, 11,2 *vs.* 9,8 (HR 0,81) en una población muy restringida de pacientes que hubieran recibido bevacizumab como primera línea de tratamiento pero que no hubieran presentado una SLP menor de 3 meses en la primera línea ni que hubieran progresado más allá de los 3 meses de finalizar la primera línea.

En segunda línea, cetuximab en combinación con irinotecán (5) (estudio EPIC) y panitumumab (estudio 181) en combinación con FOLFIRI (6) no han demostrado un beneficio en supervivencia global.

Aflibercept, también denominado VEGF-Trap, es un inhibidor de la angiogénesis en investigación con un mecanismo de acción único.

Es una proteína de fusión recombinante soluble, constituida por porciones del dominio extracelular de los receptores del VEGF 1 y 2 unido con la fracción fija de una IgG1 humana. Esta composición permite que se una a todas las isoformas del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), así como al VEGF-B, al factor de crecimiento placentario (PIGF) con una mayor afinidad que sus receptores nativos. Aflibercept actúa como un falso receptor circulante, impidiendo la interacción de VEGF-A, VEGF-B y PIGF con sus receptores.

Diversos estudios *in vivo* han mostrado actividad antitumoral y anti-vasos tumorales en una variedad de tumores en animales de experimentación.

Aflibercept como monoterapia ha demostrado sinergia con otros tratamientos sistémicos en numerosos estudios. Diversos estudios fase I han evaluado aflibercept en CCR y en otros tumores sólidos tanto en monoterapia como en combinación con FOLFIRI, estableciéndose como dosis recomendada la de 4 mg/kg i.v. cada dos semanas. La toxicidad limitante de dosis fue proteinuria, síndrome nefrótico, estomatitis, neutropenia febril.

El estudio VELOUR fue un ensayo multinacional, aleatorizado y doble ciego que comparó FOLFIRI en combinación con aflibercept o placebo en el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) (5).

Desde noviembre de 2007 a marzo de 2010, se aleatorizaron 1.226 pacientes con CCRM que previamente habían sido tratados con un régimen basado en oxaliplatino. Aproximadamente un 30 % de los pacientes del ensayo habían recibido tratamiento previo con bevacizumab en primera línea de tratamiento, mientras que el 10 % de los pacientes habían progresado en menos de 6 meses a un tratamiento adyuvante previo basado en oxaliplatino. La variable principal fue el incremento de la supervivencia global. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta al tratamiento y la seguridad.

Los 1.226 pacientes fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI en combinación con aflibercept (n = 614) o FOLFIRI + placebo (n = 612). La aleatorización se estratificó en función del estado de actividad funcional ECOG (0 vs. 1 vs. 2), y haber recibido previamente bevacizumab (sí vs. no). El estudio tenía una potencia estadística del 90 % para detectar una disminución del 20 % del hazard ratio para mortalidad tras 863 eventos (nivel de significación estadística bilateral $\alpha = 0,0466$).

Las características basales fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Aflibercept se administró a la dosis de 4 mg/kg por vía endovenosa el día 1 seguido de FOLFIRI. Los ciclos se repitieron cada 14 días hasta progresión o toxicidad inaceptable. La intensidad relativa de dosis fue superior al 80 % tanto para aflibercept como para el placebo y FOLFIRI.

En el punto de corte, el seguimiento mediano fue de 22,28 meses, y se habían registrado 863 fallecimientos. La supervivencia mediana fue de 13,5 meses para aflibercept y 12,06 meses para placebo (HR = 0,817; p = 0,0032) (Fig. 1). El análisis de las variables secundarias también mostró una mejora con aflibercept, con una supervivencia libre de progresión de 6,9 *versus* 4,67 meses con placebo (HR = 0,758; p = 0,00007) y una tasa de respuesta de 19,8 *versus* 11,1 % (p = 0,0001).

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados de eficacia para evaluar la robustez de los resultados del estudio mediante un test de interacción entre el trata-

miento y los subgrupos de pacientes con un nivel de significación estadística bilateral del 10 %.

El efecto positivo de aflibercept fue consistente en todos los subgrupos analizados para supervivencia global. Se observó una diferencia en el test de interacción entre el brazo de tratamiento y la presencia de metástasis únicamente hepáticas, indicando un efecto mayor en los pacientes que solo presentaban metástasis hepáticas. En este análisis, el hazard ratio de los pacientes con metástasis únicamente hepáticas (25 % de los pacientes) fue de 0,649 mientras que el de los pacientes que presentaban enfermedad extrahepática fue de 0,868. Resultados similares se observaron para supervivencia libre de progresión.

No se detectó una interacción significativa en función de si los pacientes habían recibido o no bevacizumab previo (186 pacientes del brazo de aflibercept lo habían recibido y 426 no). El valor de la p del test de interacción de los hazard ratios para supervivencia global y libre de progresión fue respectivamente de 0,7231 y de 0,6954, ambos superiores al nivel de 0,1 definido como ausencia de interacción.

El perfil de seguridad de aflibercept fue predecible para un agente antiangiogénico, con incremento de hipertensión grado 3-4 y proteinuria. De forma destacable, el 62 % de estos pacientes (grado > 3) tenían historia previa de hipertensión. Los eventos grado 4 fueron de baja incidencia. No se detectaron nuevas señales de seguridad.

En ESMO 2013 se presentaron los resultados de un análisis preestablecido en pacientes ancianos. De los 1.226 pacientes randomizados en el VELOUR, 438 (36 %) tuvieron 65 o más años. El análisis de estos pacientes reveló que la supervivencia global no se incrementó significativamente (mediana de SG 12,6 meses para aflibercept *versus* 11,3 meses en placebo HR 0,74; IC95 % 0,6-1,06), aunque la muestra no posee suficiente poder para establecer conclusiones. La deshidratación fue el único efecto secundario asociado a la edad (p = 0,0058). Todos los efectos secundarios fueron similares a la población general (8).

El estudio VELOUR ha sustentado la aceptación de aflibercept en 2ª línea de CCRM en combinación con FOLFIRI por la FDA y la EMEA.

Posteriormente se ha realizado un estudio de uso expandido (AFLIBC06097, ASQoP/AFEQT). Se trata de un ensayo clínico abierto, multicéntrico de un único brazo, para evaluar la seguridad y calidad de vida relacionada con aflibercept en pacientes con CCRM previamente tratados con un régimen que contuviera oxaliplatino. El estudio ha incluido 1.100 pacientes con CCR metastásico de 180 centros y se ha cerrado en España en septiembre de 2013. Los pacientes han recibido tratamiento con aflibercept 4 mg/kg + FOLFIRI cada 2 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable, muerte o decisión del investigador. La dosis de FOLFI-

RI se estableció tanto al inicio como a lo largo del tratamiento a criterio del investigador. El objetivo primario fue la seguridad y el secundario la calidad de vida. El análisis interino del ASQoP y AFEQT no ha identificado nuevas señales de toxicidad. El análisis interino preliminar añade más datos de seguridad y sugiere una menor toxicidad en la vida real respecto al VELOUR. Los datos iniciales indican que el tratamiento con aflibercept no produce empeoramiento en las puntuaciones de calidad de vida en CCR en segunda línea (9,10).

En conclusión, la adición de antiangiogénicos ha mejorado significativamente el tratamiento del CCRm. La combinación de aflibercept con FOLFIRI en pacientes que han progresado a un tratamiento con oxaliplatino ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia. Estos resultados son muy importantes ya que proporcionan otras alternativas terapéuticas y validan

otros mecanismos de bloqueo de la angiogénesis. Son necesarios los marcadores predictivos para identificar la mejor secuencia de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Tournigand C, et al. *J Clinical Oncol* 2004;22(2):229-37.
3. Giantonio BJ, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
4. Bennouna J, et al. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
5. Sobrero A, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
6. Peeters M, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:4706-13.
7. Van Cutsem, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30:3499-506.
8. Ruff P, et al. WCGC 2013 póster O0017.
9. Sobrero A, et al. ESMO 2013; póster 158.
10. Sobrero A, et al. ESMO 2013; póster 162.

Integración de la innovación terapéutica para aumentar la supervivencia en el cáncer colorrectal metastásico

B. MASSUTÍ SUREDA, A. L. YUSTE IZQUIERDO, J. PONCE LORENZO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante

A nivel global el cáncer de colon y recto (CCR) tiene una incidencia estimada de 1.233.000 nuevos casos anuales y es la causa de 608.000 muertes cada año en el mundo, suponiendo la tercera neoplasia maligna más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (1). El cáncer de colon y recto es la segunda neoplasia en incidencia en ambos sexos en Europa UE-27 con una tasa estandarizada a la población en 2012 de 59 casos/100.000 hab./año en hombres y 36,1 casos/100.000 hab./año en mujeres siendo responsable del 11,6 % de las muertes por cáncer en hombres y del 13 % en mujeres (2). En el cáncer de colon, la supervivencia a los 5 años estandarizada por edad alcanza el 57 % sin diferencias significativas entre sexos y para el cáncer de recto la tasa estandarizada de supervivencia a los 5 años alcanza el 55,8 % (95 % CI 55,5-56,1). Estas tasas de supervivencia han aumentado de 54,2 a 58,1 % para el colon y de 52,1 a 57,2 % en el recto entre 1999 y 2007 según datos del EURO CARE-5 (3). Esta mejoría de supervivencia es debida fundamentalmente al diagnóstico en estadios más precoces, la reducción de la mortalidad operatoria y el aumento de resección quirúrgica y el uso de quimioterapia adyuvante. Aproximadamente el 20 % de los casos presentan metástasis a distancia en el diagnóstico y casi la mitad de los casos con afectación ganglionar en la pieza quirúrgica presentarán recaída sistémica. Sucesivos resultados de ensayos clínicos han permitido incrementar progresivamente la mediana de supervivencia de estos pacientes desde 6 meses, cuando recibían tratamiento exclusivamente de soporte, hasta más de 24-30 meses en la actualidad, cuando los pacientes pueden recibir sucesivos tratamientos con quimioterapia citotóxica, combinaciones con agentes biológicos y en algunos casos resección quirúrgica de las metástasis.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Durante muchos años el 5-Fluorouracilo fue el único fármaco disponible para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Durante dicho periodo se consiguió una optimización de la dosis y de la relación eficacia/toxicidad mediante estrategias de modulación bioquímica y de administración mediante infusión continua. Es un análogo del uracilo que actúa como un antimetabolito de la uridina y antagoniza a las pirimidinas en su incorporación al ARN y ADN celular. Continúa constituyendo un integrante fundamental del tratamiento citotóxico del cáncer colorrectal.

El irinotecán, derivado semisintético de la camptotecina cuyo mecanismo de citotoxicidad está mediado por la inhibición de la topoisomerasa I fue el segundo fármaco citotóxico con eficacia demostrada en el CCR. Es metabolizada por la carboxilesterasa a SN-38 causando roturas en las cadenas del ADN e interfiriendo en su replicación (4). Demostró inicialmente su eficacia como segunda línea en pacientes pretratados (5) pero de forma inmediata en asociación a 5FU mostró incremento de eficacia terapéutica en EC fase III como primera línea terapéutica (6-8).

El oxaliplatino constituye el tercero de los fármacos citotóxicos con eficacia comprobada en el CCR. Inicialmente desarrollado en esquemas de cronomodulación, un EC fase III en pacientes sin tratamiento previo estableció la eficacia de su combinación con 5FU modulado y en infusión continua (esquema FOLFOX-4) frente a 5FU como agente único en términos de incremento de tasa de respuesta y de supervivencia libre de progresión (9).

La administración secuencial de las combinaciones de 5FU-oxaliplatino o 5FU-irinotecán mostró equivalencia

en términos de supervivencia y permitieron la implementación en la práctica clínica de 2 líneas de tratamiento quimioterápico en la enfermedad metastásica (10).

Las fluoropirimidinas orales (FPO) (UFT, capecitabina, S-1) fueron desarrollados en EC fase III de no inferioridad respecto al 5FU y posteriormente han sido combinadas tanto con irinotecán como con oxaliplatino. El fármaco de uso más difundido en Europa es la capecitabina que precisa para su mecanismo de acción una triple activación enzimática pero que por su conveniencia de administración por vía oral ha sustituido a la infusión continua de 5FU en muchos esquemas de combinación (11,12).

Habitualmente las combinaciones de fármacos citotóxicos han incluido 2 fármacos siendo uno de ellos el antimetabolito (5FU o FPO), pero un EC fase III en población seleccionada mostró la superioridad de la combinación de los 3 fármacos (FOLFOXIRI) frente a la combinación de 5FU e irinotecán (FOLFIRI) (13).

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

ANTI-EGFR

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que se une al dominio extracelular del receptor EGFR1 bloqueando su activación por los ligandos habituales e impidiendo la puesta en marcha de la señalización intracelular, favoreciendo la degradación del receptor. Otro posible mecanismo de acción sería la citotoxicidad celular dependiente del mismo anticuerpo. Sus primeros resultados de eficacia se observaron en pacientes pretratados en 3ª línea terapéutica mostrando superioridad en supervivencia frente al tratamiento de soporte exclusivo (14). Posteriormente se demostró también un impacto positivo en 2ª línea (15) y en pacientes sin tratamiento previo cuando se añadía a la quimioterapia citotóxica (16). Más recientemente se ha comprobado que el incremento de actividad aportado por el cetuximab se encuentra limitado a los casos de tumores sin mutación de ras y su efecto aditivo parece más relevante en combinaciones con irinotecán.

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humanizado que actúa sobre la misma diana terapéutica que el cetuximab. Inicialmente también mostró su eficacia prolongando significativamente la supervivencia libre de progresión frente al tratamiento de soporte en pacientes previamente tratados con 5FU, irinotecán y oxaliplatino (17). Adicionalmente en sucesivos EC fase III se comprobó el efecto positivo de su adición a la combinación FOLFIRI como segunda línea terapéutica (18) y a la combinación FOLFOX en pacientes sin tratamiento previo confirmándose de forma prospectiva el valor decisivo del estado nativo de ras en la eficacia terapéutica (19,20).

ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es un proceso decisivo en el desarrollo y progresión del proceso tumoral y en el desarrollo de la enfermedad metastásica. Está regulada por mecanismos complejos y la vía principal está mediada por el *vascular endothelial growth factor* (EGFR). Está compuesta por 3 receptores y 6 glicoproteínas que actúan como ligandos: VEGF-A/B/C/D/E y el factor de crecimiento placentario PIGF1/2. Los fármacos antiangiogénicos han constituido una línea de investigación continuada en el CCR con múltiples agentes investigados pero solamente en 3 de ellos se han obtenido resultados positivos en sus EC.

Bevacizumab es un Ac. monoclonal humanizado que bloquea el ligando VEGF y en diferentes EC ha mostrado incrementar la eficacia terapéutica en primera línea terapéutica en comparación con placebo en la combinación con un esquema de irinotecán y 5FU en bolus (IFL) (21); en asociación a FOLFIRI (22) o a FOLFOX/XELOX (23,24). También se ha observado un efecto positivo de la adición de bevacizumab al tratamiento con quimioterapia citotóxica (25) o de su mantenimiento en segunda línea terapéutica (26).

Aflibercept es un antagonista del VEGFR soluble con una alta afinidad para VEGF-A/B Y PIGF, es una proteína de fusión que combina la Fc de la IgG1 humana con el dominio extracelular de unión a los ligandos VEGFR1 y VEGFR2. El estudio VELOUR es un EC fase III que compara la adición de aflibercept o placebo al esquema FOLFIRI como segunda línea terapéutica en 1.226 pacientes previamente tratados con oxaliplatino. Los pacientes tratados con aflibercept incrementaron significativamente la tasa de respuesta objetiva (20 vs. 11 %), la supervivencia libre de progresión (HR 0,76) y su supervivencia global (HR 0,82) (27). Aflibercept es el fármaco más recientemente incorporado en el tratamiento del CCR avanzado.

Regorafenib es un inhibidor de tirosin quinasa con especificidad para VEGFR-2, BRAF y c-Kit que en un EC fase III en 760 pacientes pretratados y refractarios alcanzó un incremento significativo de supervivencia en comparación con placebo (6,4 vs. 5 meses; HR 0,77) (28).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DEL CCR AVANZADO

La introducción en la práctica clínica de los diferentes fármacos desarrollados en EC multicéntricos ha permitido incrementar de forma significativa la expectativa de vida de los pacientes con CCR metastásico. El aumento del número de fármacos disponibles y de sus combinaciones ha sido crítico y ha permitido prolongar el control de la enfermedad mediante estrategias de mantenimiento o de secuenciación de líneas terapéuticas que han resultado en una prolongación del tiempo en tratamiento, en un aumento de la supervivencia manteniendo un adecuado control sintomático sin deterioro de

la calidad de vida. Asimismo ha sido relevante el impacto de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas y pulmonares generalmente realizada en combinación con quimioterapia perioperatoria y en situación de respuesta. En la actualidad continua abierta la investigación de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas potenciales. Las guías de práctica clínica (29) recomiendan la aplicación sucesiva de todos los fármacos disponibles que actualmente en algunos casos pueden individualizarse mediante factores predictivos (mutación ras) aunque la definición de las mejores estrategias de secuenciación terapéutica continua siendo una área de investigación preferente para los ensayos clínicos académicos que determinan la práctica clínica (30,31).

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al, and the EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; published online December 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- Vanhoefer U, Harstrick A, Achterrath W, et al. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: Clinical overview. *J Clin Oncol* 2001;19:1501-18.
- Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-8.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000;344:905-1004.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
- Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *EORTC Gastrointestinal Group Study. J Clin Oncol* 2005;23:4856-65.
- De Gramont, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
- Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
- van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
- van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
- van Cutsem, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and k-ras mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
- Hurtwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Updates results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-90.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-9.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
- van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.
- Schmoll J, van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-516.
- Pénichoux J, Michiels S, Bouché O, et al. Taking into account successive treatment lines in the analysis of a colorectal cancer randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:1882-8.
- Mitry E, Rollot F, Jooste V, et al. Improvement in survival of metastatic colorectal cancer: Are the benefits of clinical trials reproduced in population-based studies? *Eur J Cancer* 2013;49:2919-25.

Del interferón a nuevas moléculas basadas en el PD-1

D. RODRÍGUEZ ABREU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas

El melanoma ha sido considerado siempre entre los tumores con mayor capacidad inmunogénica pero también entre los que evaden con más éxito al sistema inmune, diseminándose con rapidez y con gran capacidad metastásica. Existen evidencias tales como: el común hallazgo de la regresión espontánea de las lesiones primarias, la presencia de un infiltrado de células T en las lesiones tumorales, la existencia de linfocitos T citotóxicos específicos circulantes contra el melanoma, la pequeña pero reproducible incidencia de regresión espontánea en un 10-20 % de los casos (1), la relación entre la respuesta a la terapia del tumor y el vitíligo, y la asociación de la inmunodepresión con la progresión del melanoma (2).

La historia de la inmunoterapia comienza hace más de 100 años cuando un joven cirujano de Nueva York llamado William Coley descubrió en los registros de su hospital un caso de sarcoma cuyo tumor desapareció después de una fiebre alta por erisipela. Esto le llevó a provocar una infección intencional con erisipela a un paciente con un cáncer de amígdala y posteriormente crear una mezcla de *Streptococcus pyogenes* muertos y de *Serratia marcescens* que denominó toxina de Coley y que administró a múltiples pacientes, publicándose en 1893 (3). Sin embargo, hasta la década de los 80, con la excepción de la inyección intravesical de BCG, la inmunoterapia del cáncer fue considerada poco efectiva y difícil de reproducir. En 1986 el interferón fue la primera citoquina en demostrar actividad en el melanoma metastásico (MM) y posteriormente demostró su actividad la interleuquina-2. Hasta el 2011 las opciones de tratamiento aprobadas para el MM se limitaban al uso de quimioterapia con dacarbacina (FDA 1975, a pesar de que nunca demostró mejorar la supervivencia comparado con el mejor tratamiento de soporte) y a la interleuquina-2 (IL-2), aprobada 23 años después (4).

En los últimos cuatro años el tratamiento del MM ha modificado su escenario y la inmunoterapia es ya y será esencial para el manejo de esta enfermedad. Podemos distinguir básicamente dos tipos de inmunoterapia, la inmunoterapia pasiva que consiste en la transferencia a portadores de tumores, de células o anticuerpos previamente generados *in vitro* y dirigidos contra el tumor, y la inmunoterapia activa que lo que pretende es estimular las reacciones inmunológicas naturales del huésped *in vivo* (macrófagos, linfocitos) contra su propio tumor.

LA INMUNOTERAPIA ACTIVA (ESPECÍFICA): VACUNAS

Las vacunas contra el melanoma no tienen como finalidad la prevención del tumor, sino potenciar la respuesta inmune frente a tumores existentes, introduciendo antígenos tumorales formulados de la manera más inmunogénica posible para poner en marcha una respuesta inmunitaria y así destruir células tumorales. Históricamente los estudios en fases iniciales siempre han sido alentadores pero con el paso del tiempo los resultados clínicos han demostrado lo contrario (5). Por este motivo, las vacunas en el momento actual no forman parte del estándar terapéutico del melanoma avanzado aunque se continúa investigando en ello y en las posibles combinaciones.

LA INMUNOTERAPIA ACTIVA (INESPECÍFICA)

Consiste en la potenciación del sistema inmune aumentando el número o función de sus componentes sin que se produzca una respuesta específica a un determinado antígeno. En la actualidad hay dos grupos de fármacos inmunoterapéuticos inespecíficos: las *citoquinas* que actúan aumentando el número y función de los

linfocitos y las *proteínas* de control inmune que actúan a nivel de los mecanismos de control de la respuesta inmune (inhibir la inhibición y activar la activación).

CITOQUINAS

El interferón α (INF) fue la primera citoquina en demostrar actividad en pacientes con melanoma (6). Aunque sin claros beneficios en la supervivencia global (SG) y su uso se reserva a dosis elevadas de IFN α 2 en los pacientes con melanoma de estadio IIc/III extirpado de alto riesgo como adyuvancia (7).

La IL-2 es una glucoproteína identificada en 1976, y a altas dosis, fue la primera inmunoterapia aprobada por la FDA en 1998, basado en un análisis retrospectivo de 8 estudios fase II realizados entre 1985 y 1993 y con 270 pacientes incluidos donde se observó una tasa de respuestas del 16 %, incluyendo un 6 % de respuestas completas (RC), pero sin haber demostrado aumento de la SG en un estudio fase III (8).

PROTEÍNAS DE CONTROL INMUNE

La interacción entre las células presentadoras del antígeno y los linfocitos T es un proceso complejo en el que intervienen múltiples receptores y ligandos de la superficie celular de ambas células que tienen como fin controlar la respuesta inmune. El mejor conocimiento de su funcionamiento ha permitido crear fármacos para “activar y desactivar interruptores” en esta compleja sinapsis inmunológica, potenciando así la respuesta antitumoral (9) (Fig. 1).

La activación del *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4) proporciona una regulación negativa dominante de las células T. El ipilimumab es un anticuerpo contra el CTLA-4. La FDA aprobó el ipilimumab en 2011 como terapia en primera y segunda línea del MM basada en la evidencia proporcionada por dos estudios fase III con aumento de la SG. Las respuestas objetivas fueron pobres, entre un 11 y 15 %, pero mantenidas en el tiempo. Actualmente, existen nuevos

ensayos centrados en las potenciales ventajas de la combinación con ipilimumab (10,11).

La inhibición de la vía de muerte celular programada 1 (PD-1) y sus ligandos (PD-L1/L2) se dirige a un mecanismo diferente inmunorregulador, pues su función se centra en la fase efectora en lugar de la fase de activación de la respuesta inmune. PD-1 es un receptor inhibitorio de las células T. En la actualidad existen tres Acs anti-PD-1 en desarrollo clínico, nivolumab (BMS), MK-3475 (MSD) y el CT-011 (CureTech). Nivolumab se utilizó en 94 pacientes con MM en ensayo fase I, observándose una respuesta objetiva del 28 % (12).

El MK-3475 en un ensayo fase I se observó que de 117 pacientes evaluables con MM en un 38 % se objetivó respuesta. De los 25 pacientes que habían recibido previamente ipilimumab, se objetivó respuesta en un 40 % (13). Actualmente está en marcha un estudio fase II tras fracaso al ipilimumab.

De los Acs anti-PD-L1 en desarrollo existen publicados dos fase I, uno con el BMS-936559, donde se incluyeron 52 pacientes con melanomas, observándose respuesta en un 17 % y con una toxicidad similar al nivolumab (14) y otro con MPDL3280A donde se incluyeron 45 pacientes con melanoma y se obtuvo un 28 % de respuestas objetivas y un subanálisis de este estudio demostró que los pacientes que habían recibido anteriormente tratamientos inmunoterápicos tenían una mayor posibilidad de responder, 44 % comparado con 19 % en los que no.

El futuro podría ser un bloqueo en paralelo de varios receptores inhibitorios y en este respecto tenemos ya los datos de un ensayo fase I que exploró la seguridad y tolerabilidad de nivolumab en combinación con ipilimumab en un régimen concurrente o secuencial. El tratamiento concomitante proporcionó una mayor actividad clínica que la secuencial objetivándose TR del 40 % vs. 20 % (15).

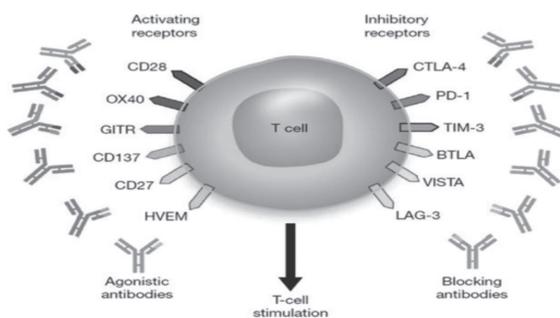


Fig. 1. Modificado de Mellman et al. Nature 2011.

BIBLIOGRAFÍA

1. Printz C. (2001). Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(14):1047-8.
2. Curiel-Lewandrowski C, Demierre MF. Advances in specific immunotherapy of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 1):167-85; quiz 186-168.
3. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(262):3-11.
4. Raaijmakers MI, Rozati S, et al. Melanoma immunotherapy: historical precedents, recent successes and future prospects. *Immunotherapy* 2013;5(2):169-82.
5. Dalglish AG. Therapeutic cancer vaccines: why so few randomised phase III studies reflect the initial optimism of phase II studies. *Vaccine* 2011;29(47):8501-5.
6. Bracarda S, Eggermont AM, et al. Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer* 2010;46(2):284-97.

7. Kirkwood JM, Manola J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670-7.
8. Atkins MB, Lotze MT, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105-16.
9. Mellman I, Coukos G, et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
12. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
13. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
14. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
15. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.

Inmunoterapia en melanoma metastásico

A. ARANCE FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

Diversas observaciones clínicas han contribuido a justificar el uso de la inmunoterapia en melanoma para manipular o mejorar la respuesta inmune anti-tumoral, además del establecimiento del melanoma como un modelo tumoral de inmuno-oncología. Por ejemplo, los antígenos asociados a tumor identificados en melanoma están entre los primeros antígenos tumorales identificados y clasificados (1). Existe evidencia clínica de que el sistema inmune es capaz de inducir una respuesta citotóxica en pacientes con melanoma, confirmado por la aparición de vitíligo de manera espontánea (2) o relacionado con la administración de tratamiento (3), así como por la detección de anticuerpos y linfocitos citotóxicos dirigidos contra antígenos tumorales, antes de iniciar tratamiento alguno, en el suero de pacientes con melanoma. También, están descritas regresiones espontáneas de melanomas primarios (4).

Diversas estrategias de inmunoterapia se han investigado en pacientes con melanoma con beneficio clínico variable. La terapia celular adoptiva (TCA) con linfocitos activados o infiltrantes de tumor es un ejemplo de inmunoterapia que ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. La TCA implica la identificación y expansión *ex vivo* de linfocitos antitumorales que posteriormente se infunden en el paciente. Tasas de respuesta reportadas están en torno el 50-70 %, la mayoría duraderas (5). El uso de esta estrategia, a pesar de ser prometedora, está limitado solo a algunas instituciones por el esfuerzo, tiempo y costes requeridos.

Citoquinas como la interleuquina-2 (IL-2) a altas dosis es un ejemplo de inmunoterapia activa e inespecífica que puede inducir la activación y proliferación de células T. IL-2 puede inducir respuestas duraderas en una minoría de pacientes con melanoma metastásico (6).

Otro tipo de inmunoterapia consiste en el uso de anticuerpos monoclonales que actúan sobre los linfocitos T.

Ipilimumab es un anticuerpo contra el *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4) que aumenta la activación y proliferación de las células T para mejorar la respuesta inmune anti-tumoral. Dos estudios fase III con ipilimumab han demostrado mejorar la supervivencia global de pacientes con melanoma metastásico en primera línea de tratamiento (7) y pretratados (8). Anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD1 (*programmed death 1*) (9-12) o su ligando (PD-L1) (10) están en desarrollo con resultados preliminares prometedores. El eje PD1/PD-L1 es un regulador negativo de la proliferación de células T y producción de citoquinas, por lo tanto, la inhibición de PD-L1/PD1 aumenta la activación de células T y la eliminación de células tumorales.

Aunque la inmunoterapia está aportando resultados prometedores, las tasas de respuesta relativamente bajas y los efectos secundarios asociados hacen imperativo caracterizar biomarcadores que puedan identificar la población de pacientes con mayor posibilidad de beneficio. Además otras preguntas relacionadas con el uso y optimización de las terapias inmunológicas permanecen abiertas. Por ejemplo, si los tratamientos inmunológicos pueden ser más activos si se emplean cuando el volumen tumoral es menor y potencialmente el sistema inmune menos comprometido, y cuál es la combinación y secuenciación óptima de tratamientos. Los estudios clínicos en marcha y el mejor conocimiento de los procesos que regulan la respuesta inmune auguran continuos avances en las estrategias de inmunomodulación para el tratamiento del melanoma avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houghton AN, Gold JS, Blachere NE. Immunity against cancer: Lessons learned from melanoma. *Curr Opin Immunol* 2001;13:134-40.

2. Le Gal FA, Avril MF, Bosq J, et al. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:1464-70.
3. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, ET AL. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3477-82.
4. Kalialis LV, Drzewiecki KT, Klyver H. Spontaneous regression of metastases from melanoma: Review of the literature. *Melanoma Res* 2009;19:275-82.
5. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol* 2009;21:233-40.
6. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
10. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
11. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
12. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.

Abraxane, un fármaco eficaz y sostenible

A. BERROCAL JAIME

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de melanoma, con los inhibidores de la vía de b-raf o la inmunoterapia, hasta el 80 % de los pacientes que reciben estos fármacos presentará progresión de la enfermedad y serán candidatos a un tratamiento con quimioterapia.

La quimioterapia de los pacientes con melanoma es relativamente ineficaz, considerándose el estándar el DTIC con tasas de respuesta por lo general inferiores al 15 % y supervivencia mediana de 6 a 8 meses. Ante esta situación es evidente la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos que puedan mejorar las expectativas de los pacientes con melanoma metastásico.

Abraxane es paclitaxel unido a albúmina y formulado en nanopartículas. Esta formulación va a facilitar el paso del paclitaxel por las células endoteliales y su acumulación en el tumor que está mediada además por SPARC. De esta forma gracias a los receptores de albúmina se consiguen concentraciones de paclitaxel intratumoral muy superiores a las que se obtendrían con paclitaxel convencional.

El desarrollo clínico de este fármaco en melanoma se inicia con un estudio fase II en monoterapia, seguido de varios estudios fase II en combinación, para finalizar con un estudio randomizado fase III frente a dacarbazina. En el primer estudio fase II de este fármaco, en pacientes con melanoma tratados y sin tratar previamente, se incluyeron 74 pacientes (34 previamente tratados) que recibieron abraxane a dosis de 100 mg/m² los pretratados y 150 mg/m² los que nunca habían recibido tratamiento. En el grupo de tratamiento previo se observó una respuesta parcial y 13 estabilizaciones. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,5 meses y la de supervivencia global de 12,1 meses. En los pacientes sin tratamiento previo se observaron 8 respuestas parciales y 10 estabilizaciones con una SLP

de 4,5 meses y una supervivencia global de 9,6 meses. La toxicidad fundamental fue la neutropenia grados III (41 %) y IV (14 %) y la neuropatía periférica (1).

El NCCTG trató 41 pacientes de primera línea y 35 de segunda con la combinación de abraxane y carboplatino. Se observaron 10 respuestas (1 RC y 9 RP) en los vírgenes de tratamiento y 3 (RP) en los previamente tratados. Las medianas de SLP fueron de 4,3 y 4,2 meses, respectivamente y las supervivencias globales de 11,1 y 10,9 meses. La toxicidad fundamental de nuevo fue hematológica (2).

La asociación de carboplatino, abraxane y sorafenib también ha sido comunicada en estudio fase II. Se incluyeron 15 pacientes con estadios III y IV no resecables obteniéndose una respuesta completa, dos parciales y siete estabilizaciones. La mediana de supervivencia fue de 8,4 meses y la SLP de 6,8 meses, de nuevo la toxicidad predominante fue la hematológica (3).

La asociación con oblimersen y temozolomida fue explorada en un estudio fase II randomizado a diferentes dosis de cada uno de los fármacos. Se observaron 1 respuesta completa y 11 parciales en 32 pacientes tratados, además de 11 estabilizaciones de enfermedad, siendo la toxicidad predominante la hematológica (4).

Otros estudio fase II randomizado comparó bevacizumab más temozolomida con o sin abraxane en pacientes no tratados previamente. La supervivencia libre de progresión a 6 meses fue claramente superior en los pacientes que recibieron abraxane 54,95 frente a los que no 32 %. La toxicidad predominante de nuevo fue hematológica (5).

Un fase II en 50 pacientes de abraxane más bevacizumab demostró una SLP de 73 % a 4 meses (6), confirmando la actividad de esta combinación.

Finalmente un estudio fase III ha comparado la dacarbazina a dosis de 1.000 mg/m² cada 3 semanas con el abraxane a dosis de 150 mg/m² semanal. Se in-

cluyeron 529 pacientes en el ensayo previamente no tratados. La supervivencia libre de progresión fue claramente superior en el brazo de abraxane, 4,8 *versus* 2,5 meses, así como la supervivencia global, 12,8 *versus* 10,7 meses, si bien estos datos de supervivencia global corresponden al análisis interino y no a los resultados finales (7). La tasa de respuestas objetivas fue del 155 para abraxane con una tasa de control de la enfermedad de 39 %.

En la tabla I se resumen los datos de supervivencia global para abraxane en los diferentes estudios

en que se ha utilizado en primera línea, como puede verse las medianas de supervivencia global oscilan entre 9,6 y 16,8 meses siendo estos resultados superponibles en cuanto a supervivencia global con los obtenidos con los inhibidores de b-raf o la inmunoterapia. Si tenemos en cuenta que la duración mediana del tratamiento con abraxane es de unas 12 semanas, el coste del tratamiento con este fármaco queda muy por debajo de las restantes alternativas terapéuticas para una eficacia similar en términos de supervivencia global.

TABLA I
RESULTADOS DE ABRAXANE EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Año</i>	<i>Mediana de SG meses</i>	<i>Mediana de SLP meses</i>	<i>SG %</i>
<i>Monoterapia</i>					
Hersh et al. (1)	37	2010	9,6	4,5	21,6
<i>Combinación</i>					
Kottschade et al. (2)	39	2011	11,1	4,3	25,6
Spitler et al. (6)	50	2011	16,8	7,6	36
Kottschade et al. (5)	51	2012	13,9	6,7	33,3

BIBLIOGRAFÍA

- Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116(1):155-63.
- Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T III, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma: A North Central Cancer Treatment Group Study, N057E. *Cancer* 2011;117(8):1704-10.
- Lutzky J, Nunez Y, Deck R, et al. First-stage results of a phase II study of carboplatin, nab-paclitaxel and sorafenib in patients with advanced melanoma. Proceedings of the 7th World Melanoma Congress -5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology. Vienna, Austria: 2009a; May 12-16; Abstract #P38.
- Ott PA, Chang J, Madden K, et al. Oblimersen in combination with temozolomide and albumin-bound paclitaxel in patients with advanced melanoma: A phase I trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013;71(1):183-91.
- Kottschade LA, Suman VJ, Perez DG, et al. A randomized phase 2 study of temozolomide and bevacizumab or nabpaclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: A North Central Cancer Treatment Group study, N0775. *Cancer* 2013;119(3):586-92.
- Spitler LE, Boasberg P, O'Day S, et al. Phase II study of nab-paclitaxel and bevacizumab as first-line therapy for patients with unresectable stage III and IV melanoma (published online ahead of print, March 2013). *American Journal of Clinical Oncology* 2013.
- Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, et al. Phase 3 study nab-paclitaxel vs dacarbazine chemotherapy-naïve patients with metastatic malignant melanoma (oral). Oral presented at: Society for Melanoma Research Congress (SMR). Hollywood, CA, USA 2012; November 8-11.

Los receptores de folatos como *target*: el concepto

A. POVEDA VELASCO, I. ROMERO

Área Clínica de Ginecología Oncológica.
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

La heterogeneidad tumoral ha sido conocida en sus características moleculares esenciales en los últimos años. Esta caracterización abre la posibilidad de seleccionar los tumores basándose en factores predictivos (1) y diseñar fármacos dirigidos específicamente a estos tumores.

El ácido fólico o folato es una vitamina básica en la síntesis y reparación de ADN. El receptor de folato alfa (RFA) es una proteína de membrana que se une a la superficie celular mediante el glicosil-fosfatidilinositol. Revisaremos las características que lo hacen especialmente atractivo como diana terapéutica (2).

En primer lugar su disminución en modelos *in vitro* se asocia a un lento crecimiento (3) y se asocia a peor pronóstico, observándose que su sobreexpresión se asocia a una peor supervivencia en cáncer de ovario, mama y endometrio (4). En el caso de cáncer epitelial de ovario se asocia a estadios más avanzados y más alto grado histológico (5).

En segundo lugar la expresión es más alta en tejido tumoral alcanzando una alta expresión inmunohistoquímica en el 90 % en cáncer de ovario, 80 % en cáncer de pulmón y 50 % en cáncer de mama (6). Por otra parte la expresión en tejidos sanos es muy escasa como es el caso de los riñones (7).

En tercer lugar presenta una alta afinidad por el ácido fólico (8) que es la forma menos utilizada por el organismo en situación fisiológica, no así en el tejido tumoral.

En cuarto lugar tiene un mecanismo de introducción en la célula por endocitosis (9) que permite que al unirse a un fármaco mantenga intacta su eficacia terapéutica alcanzando mayores concentraciones y letalidad intracelular.

Existen diversas aproximaciones al uso del receptor de folato como diana terapéutica (10,11).

Se puede utilizar el RFA como diana de anticuerpos monoclonales con alta especificidad como es el caso del

farletuzumab testado en el cáncer de ovario. Se podría unir un fármaco a este anticuerpo monoclonal para facilitar el daño celular producido.

La unión del folato a un fármaco con actividad una vez liberado intracelularmente es el desarrollo que ha realizado el vintafolide, que une el folato a un alcaloide de la vinca y está en desarrollo clínico en fase III. Este desarrollo ha ido parejo en el desarrollo con un fármaco de un receptor de folato a un compuesto que permita identificar mediante técnicas de SPECT aquellos pacientes con tumores RFA positivos con el etarfolatide y utilizarlo de este modo de forma predictiva.

Otra estrategia consiste en marcar las células diana para ser reconocidas por las células T (células CAR-T). Actualmente se están desarrollando aproximaciones con nanopartículas como liposomas, nanopartículas lipídicas o el uso de virus oncolíticos o la introducción de oligonucleótidos *antisense*.

En conclusión el RFA es un marcador celular emergente válido para pronóstico y para que las terapias dirigidas alcancen la célula tumoral basándose en la alta expresión en estos tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simon R. Drug-Diagnostics co-development in oncology. *Frontiers in Oncology* 2013;3:315.
2. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 2006;119(2):243-50.
3. Jhaveri MS, Rait AS, Chung KN, Trepel JB, Chang EH. Antisense oligonucleotides targeted to the human alpha folate receptor inhibit breast cancer cell growth and sensitize the cells to doxorubicin treatment. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004;3(12):1505-12.
4. Siu MK, Kong DS, Chan HY, Wong ES, Ip PP, Jiang L, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FRalpha and RFC, in

- ovarian cancer: Effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome. *PLoS one* 2012;7(11):e47201.
5. Toffoli G, Cernigoi C, Russo A, Gallo A, Bagnoli M, Boiocchi M. Overexpression of folate binding protein in ovarian cancers. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 1997;74(2):193-8.
 6. Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Current Opinion in Chemical Biology* 2009;13(3):256-62.
 7. Antony AC. Folate receptors. *Annual Review of Nutrition* 1996;16:501-21.
 8. Low PS, Henne WA, Doorneweerd DD. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. *Accounts of Chemical Research* 2008;41(1):120-9.
 9. Henderson GB. Folate-binding proteins. *Annual Review of Nutrition*. 1990;10:319-35.
 10. Teng L, Xie J, Teng L, Lee RJ. Clinical translation of folate receptor-targeted therapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2012;9(8):901-8.
 11. Zhao X, Li H, Lee RJ. Targeted drug delivery via folate receptors. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2008;5(3):309-19.

Desarrollo de fármacos y marcadores del receptor de folatos

J.M. DEL CAMPO FORNIS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Las células tumorales dependen del metabolismo de los folatos, fundamental para la replicación del ADN.

El uso de antifolatos en cáncer se remonta ya a diversas décadas. Así diversos inhibidores de la timidilato sintetasa, como metotrexate, 5-fluorouracilo o más recientemente raltitrexed y pemetrexed han venido siendo utilizados como tratamiento estándar en diversos tipos de tumores.

En células normales, los folatos utilizan la vía de los “reduced folate carriers” (RFC) como transporte intracelular, mientras que en células tumorales este transporte se realiza mediante la vía de los receptores folato α (RF α), frecuentemente sobreexpresada, especialmente en tumores de estirpe epitelial, relacionándose también con un estadio más avanzado y un peor pronóstico.

El receptor folato situado en la superficie de la célula, se une al folato y se internaliza. Una vez en el interior, libera el folato y el receptor vuelve a la superficie para volver a realizar su función.

Aunque el 80 % de los tumores epiteliales expresan RF α , el porcentaje más importante se da en tumores de ovario, pulmón, mama y renales, siendo principalmente el ovario, donde el desarrollo de fármacos se halla en un momento más avanzado.

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la causa de muerte más frecuente dentro de los tumores ginecológicos y a pesar de los avances en el tratamiento su impacto en la supervivencia ha sido poco importante. A pesar de la buena respuesta a los tratamientos, la mayor parte de pacientes afectas de cáncer de ovario recidivan.

El avance más reciente en el tratamiento del CEO ha sido la aparición de los antiangiogénicos, que forman parte hoy en día del tratamiento, tanto en primera línea como en recidiva, obteniendo un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo estos resultados son limitados debido a que no incrementan la supervivencia global (SG).

Gracias al conocimiento de las vías de señalización celular, hoy en día se sabe que hay otras dianas moleculares que pueden ser utilizadas para el tratamiento del CEO. Entre ellas destacan: deficiencias en la recombinación homóloga, alteraciones en la vía PI3K/mTOR y especialmente los receptores folato.

En CEO, la expresión de los RF α se relaciona no solamente con el estadio, sino también con el tipo histológico (más frecuente en el tipo seroso) y con el grado de diferenciación.

Existen diversas formas de utilizar los RF:

—*Bloqueo mediante Ac. monoclonales*: en base a conocerse su valor como factor pronóstico negativo, inmunoterapia, nanotecnología, virus oncolíticos, etc. El uso de anticuerpos, a priori interesante, no ha conseguido demostrar, hasta el momento, la eficacia esperada. Un estudio fase III con farletuzumab no obtuvo beneficio en SLP.

—*Conjugados*: probablemente la mejor opción. Utilizando el mecanismo de acción del RF α (internalización) se pueden conjugar distintas moléculas que pueden formar parte del tratamiento, como diagnóstico o incluso combinando ambas, ser utilizado como factor predictivo de respuesta a diversos fármacos (Fig. 1).

Vintafolide MOA¹

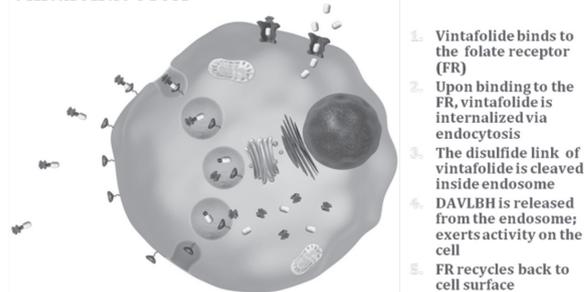


Fig. 1. Mecanismo de acción de los RF. Internalización de fármacos conjugados (vintafolide).

Actualmente se está utilizando, dentro de ensayos clínico en fase avanzada, una nueva molécula, “etarfolatide”, que conjuga un radioisótopo (Tc99) con un folato, que puede ser detectada mediante técnicas de imagen nuclear (SPECT). Etarfolatide cumple con los requisitos necesarios para ser utilizada: alta afinidad por el receptor, alta selectividad para células tumorales, aclaramiento rápido en tejidos sanos, un peso molecular apropiado para una buena absorción y utilidad terapéutica.

En las células tumorales de CEO que sobreexpresan $RF\alpha$, las imágenes por SPECT, tras la infusión de etarfolatide, tienen una concordancia absoluta con las imágenes radiológicas (TAC), por lo que mediante esta técnica podemos definir aquellos tumores que pueden ser sensibles a fármacos que utilicen la vía del $RF\alpha$ para su actividad antitumoral.

En la actualidad, hay diversos estudios en marcha con vintafolide, un conjugado de ác. fólico y una Vinca (DA-VLBH, *desacetylbinblastine hydrazide*), que utiliza al $RF\alpha$ como diana. En modelos tumorales, vintafolide asociado a otros fármacos ha mostrado una notable actividad.

El desarrollo de vintafolide en los diversos estudios fase I y II ha permitido conocer, no solo su actividad en cáncer de ovario, entre otros, sino que ha definido su perfil de toxicidad, siendo la más importante pero no limitante, la constipación.

De los mismos estudios, se ha evidenciado la importante relación entre expresión de $RF\alpha$ y eficacia de vintafolide. Los datos que tenemos del estudio PRECEDENT en pacientes con CEO recidivadas, resistentes a platino, indican un beneficio en SLP, especialmente evidente en tumores con alta expresión de $RF\alpha$ (incremento de 4 meses, HR 0,38, $p = 0,013$) (Fig. 2).

Los estudios actualmente en marcha con $RF\alpha$ positivos mediante determinación previa con etarfolatide y vintafolide en combinación otros fármacos: PROCEED (F-III en CEO recidivado, platino resistente), TARGET (F-II randomizado en NSCLC $FR\alpha$ positivos), PN 004 (F-II randomizado en cáncer de mama triple negativo $FR\alpha$ positivo) darán más información del valor de la vía y de la eficacia de este fármaco.

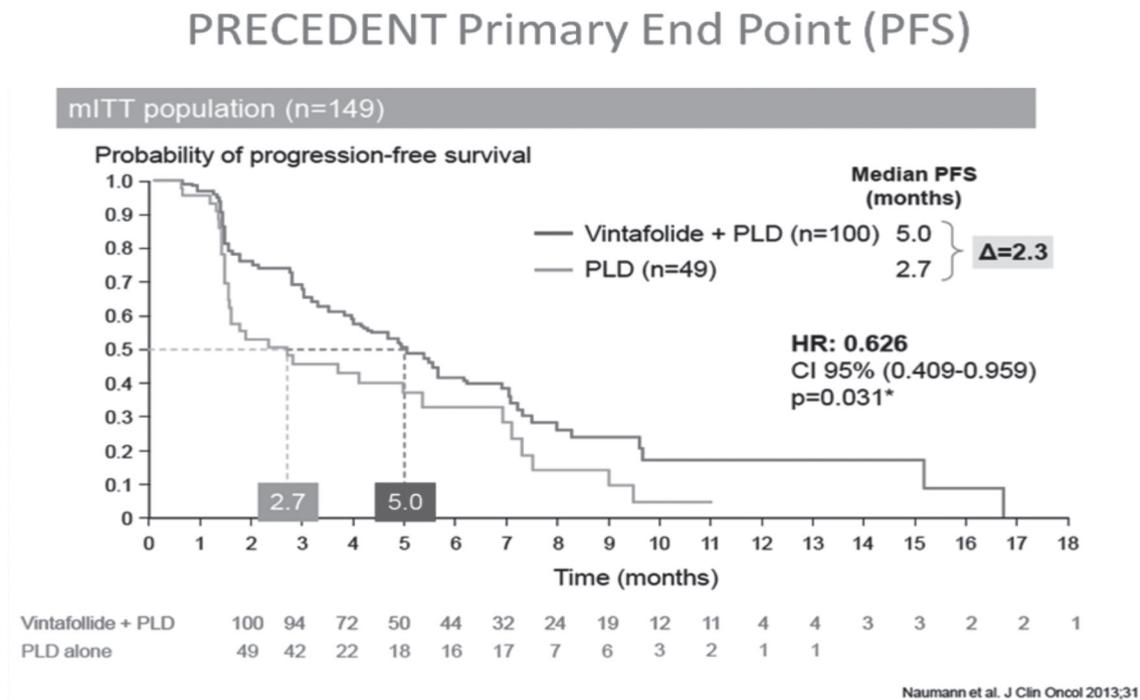


Fig. 2. Resultados del estudio PRECEDENT.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011.
- Muller C. Folate based radiopharmaceuticals for imaging and therapy of cancer and inflammation. *Curr Pharm Des* 2012;18(8):1058-83.
- Vlahov IR, Leamon CP. Engineering folate-drug conjugates to target cancer: From chemistry to clinic. *Bioconj Chem* 2012;23(7):1357-69.
- Siu MK, Kong DS, Chan HY, Wong ES, Ip PP, Jiang L, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, $FR\alpha$ and RFC, in ovarian cancer: Effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome. *PLoS One* 2012;7(11):e47201.
- Naumann RW, Coleman RL, Burger RA, Sausville EA, Kutaraska E, Ghamande SA, et al. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing vintafolide (EC145) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus pld alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4400-6.

Nuevos avances en el tratamiento del cáncer medular de tiroides

J. CAPDEVILA CASTILLÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

El cáncer medular de tiroides es un tumor neuroendocrino que nace de las células parafoliculares o células C y se caracterizan por la hipersecreción de calcitonina. La mayoría de casos son esporádicos (75 %) y el 25 % restante forma parte de síndromes hereditarios asociados a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o al carcinoma medular de tiroides familiar. El único tratamiento curativo sigue siendo la cirugía que consigue tasas de supervivencia a 10 años superiores al 80 %. Hasta el momento no ha habido datos positivos de tratamientos adyuvantes o paliativos que aumenten la supervivencia. En caso de enfermedad metastásica, la supervivencia a 10 años se reduce a menos del 40 % y los tratamientos clásicos de radioterapia y quimioterapia no han conseguido aumentar la tasa de supervivencia (1).

Las mutaciones en el protooncogén RET juegan un papel primordial en el proceso de carcinogénesis del cáncer medular de tiroides y prácticamente el 100 % de los casos hereditarios y entre el 60-80 % de los esporádicos presentan mutaciones en este gen (2). La proteína RET es un receptor transmembrana cuya fosforilación activa las principales vías de transducción de señal intracelular relacionadas con los procesos de proliferación, supervivencia, neoangiogénesis y metastatización (Fig. 1). Así mismo, otras proteínas con actividad tirosina cinasa son importantes en el desarrollo del cáncer de tiroides, como VEGFR, EGFR o c-Met. El mejor conocimiento de la vía RET y su relación con la patogénesis del cáncer medular de tiroides, del papel de la angiogénesis en cáncer de tiroides y de vías de señalización relacionadas con la proliferación celular o la resistencia a la anti-angiogénesis, han permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas para cáncer medular de tiroides con resultados positivos para supervivencia en dos estudios internacionales fase III.

Vandetanib es un inhibidor oral de múltiples receptores transmembrana con actividad tirosina cinasa in-

cluyendo RET, VEGFR2-3 y EGFR (Tabla I). Estudios preclínicos han demostrado la capacidad del fármaco en inhibir las formas mutadas de RET relacionadas con el MEN2A y MEN2B, así como las translocaciones descritas en cáncer papilar de tiroides (3). La evidencia clínica en cáncer medular de tiroides la aportan dos estudios fase II con dos dosis distintas de vandetanib (300 mg al día y 100 mg al día) que demostraron en pacientes con formas familiares de cáncer medular de tiroides respuestas radiológicas por criterios RECIST en más del 20 % de los pacientes con elevados porcentajes de estabilizaciones (superiores al 50 %). Aunque con mayor toxicidad (principalmente diarrea, rash, fatiga y náusea) la dosis de 300 mg al día se mostró más eficaz por lo que fue la escogida para el estudio regulatorio fase III. En el estudio pivotal ZETA se incluyeron 331 pacientes con cáncer medular de tiroides localmente avanzado o metastásico y fueron aleatorizados 2:1 a recibir vandetanib 300 mg al día o placebo, permitiendo el entrecruzamiento de brazos en caso de progresión tumoral. Los resultados del estudio demostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de vandetanib en cuanto a supervivencia libre de progresión (30 vs. 19 meses, HR: 0,46, $p < 0,001$), respuestas parciales (45 vs. 1 %, $p < 0,001$) y retraso en el empeoramiento del dolor (HR: 0,61, $p = 0,006$) (4). Los resultados del estudio ZETA han permitido la aprobación de vandetanib por la autoridades regulatorias (FDA y EMA).

Cabozantinib (XL-184) es otro inhibidor multicinasa oral capaz de bloquear los receptores de VEGF2, RET y c-Met (Tabla I). Los primeros datos clínicos de cabozantinib en cáncer medular de tiroides provienen del estudio fase I que incluyó una cohorte de 37 pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado y en el que se observó una tasa de respuestas confirmadas del 29 %, motivo por el que se diseñó el estudio

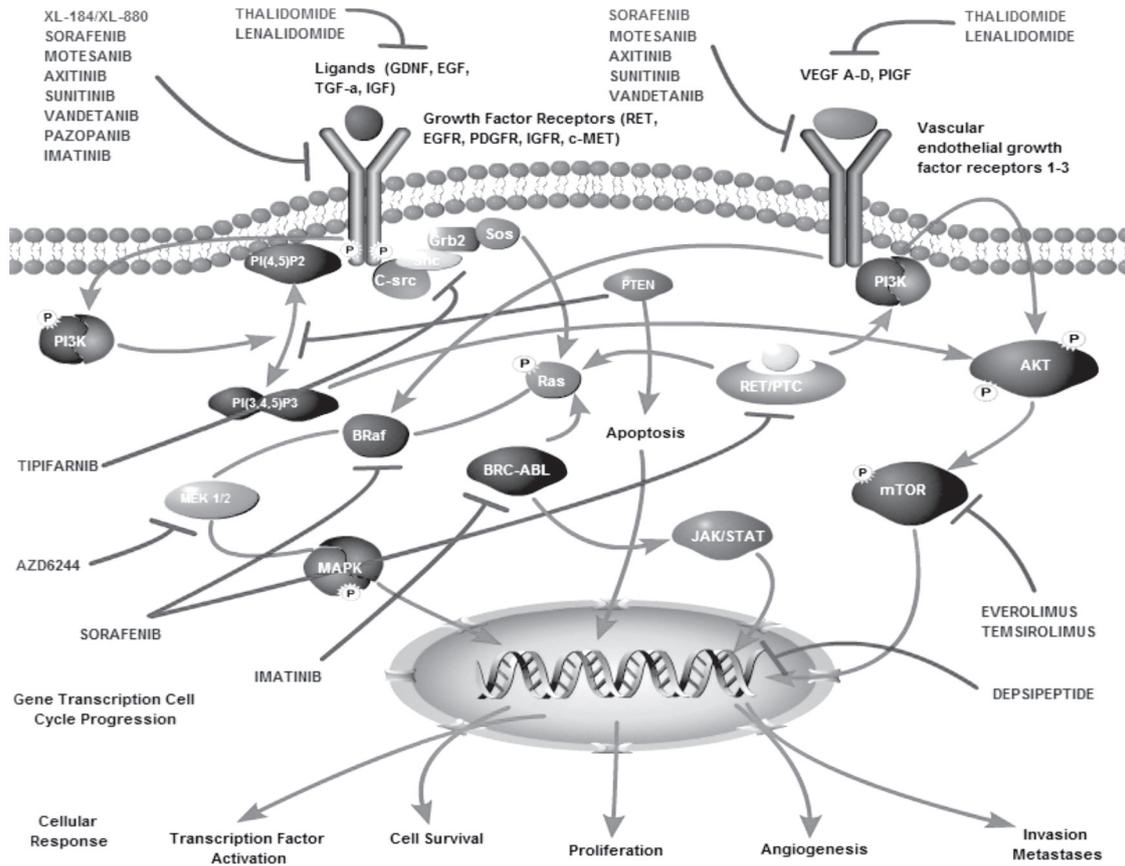


Fig. 1.

TABLA I

COMPARATIVA DE LA AFINIDAD DE VANDETANIB Y CABOZANTINIB FRENTE A SUS DISTINTAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Fármaco	Dianas con valores de IC_{50} (nmol/l)								
	RET	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR α	PDGFR β	BRAF	EGFR	C-MET
Vandetanib (ZD6474)	60	-	40	110	-	-	-	500	-
Cabozantinib (XL-184)	4	-	0,035	-	-	-	-	1,8	-

regulatorio fase III con cabozantinib controlado con placebo (5). El estudio reclutó 330 pacientes y demostró un aumento significativo en supervivencia libre de progresión (11,2 vs. 4 meses, HR: 0,28, $p < 0,0001$). La tasa de respuestas reportada fue del 28 % con un control de enfermedad superior al 90 %. La principal toxicidad fue la diarrea, la eritrodismesia palmoplantar, la pérdida de peso y apetito, y el cansancio (Tabla II) (6). Recientemente tras los resultados de este estudio pivotal, la FDA ha aprobado cabozantinib para el tratamiento de los pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado o metastásico.

El mejor conocimiento biológico de los procesos de carcinogénesis y progresión tumoral del cáncer medular de tiroides han permitido diseñar, reclutar y reportar datos positivos y en un tiempo récord de dos terapias dirigidas en una enfermedad considerada poco frecuente y hasta el momento huérfana de tratamiento. El futuro para los pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado ha cambiado radicalmente en los últimos meses y la proyección de la investigación clínica en este grupo de pacientes garantiza un próximo escenario con varias opciones terapéuticas eficaces que habrá que integrar en el manejo multidisciplinar de esta compleja enfermedad.

TABLA II
COMPARATIVA DE TOXICIDADES ENTRE VANDETANIB Y CABOZANTINIB

<i>Efecto adverso</i>	<i>Vandetanib</i>		<i>Cabozantinib</i>	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<i>Diarrea</i>	56 %	11 %	63 %	16 %
<i>Rash</i>	45 %	4 %	–	–
<i>Síndrome mano-pie</i>	–	–	50 %	13 %
<i>Náusea</i>	33 %	–	43 %	1 %
<i>Hipertensión</i>	32 %	9 %	33 %	8 %
<i>Fatiga</i>	24 %	6 %	41 %	9 %
<i>Anorexia</i>	21 %	4 %	46 %	5 %
<i>Pérdida de peso</i>	10 %	–	48 %	5 %
<i>Prolongación QT</i>	8 %	8 %	–	–
<i>Hemorragias</i>	–	–	25 %	3 %
<i>Mucositis</i>	–	–	29 %	2 %

BIBLIOGRAFÍA

- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134-42.
- Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:682-7.
- Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284-90.
- Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2660-6.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-46.

Fármacos de origen marino: nuevos hallazgos en el mecanismo de acción

A. DE JUAN FERRÉ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

El estudio de compuestos de origen marino constituye un enfoque novedoso en la investigación del cáncer, ya que ha permitido identificar nuevas moléculas con mecanismos de acción exclusivos que los diferencian de los agentes quimioterápicos convencionales (1). Varios fármacos de origen marino ya están en avanzado desarrollo clínico, pero de momento solo tres han sido aprobados: la citarabina o ara-C (*Cryptotethia cripta*), la eribulina (análogo *Halichondrina B*) y la trabectedina (*Ecteinascidia turbinata*). Los mecanismos de acción de estos fármacos se han descrito, pero quizás, el de la trabectedina es el que ha demostrado más novedades desde el punto de vista mecanístico.

Su estructura química se caracteriza por tres anillos de tetrahidroisoquinolina fusionados: dos de ellos interaccionan directamente con el surco menor de la doble hélice del ADN (a diferencia de agentes alquilantes como el cisplatino, que lo hacen con el surco mayor) y el tercer anillo protruye e interfiere con proteínas desplazándolas e interfiriendo con la transcripción. Además el fármaco induce la parada del ciclo y la muerte celular por un mecanismo no dependiente de p53, que se incrementa de forma llamativa en células deficientes en mecanismos reparativos de recombinación homóloga (2).

Pero la trabectedina, no solo interfiere directamente con el ADN de las células tumorales sino que además lo hace con el microambiente tumoral, propiciando acciones anti-angiogénicas y efectos inmunomoduladores. De hecho es citotóxica para los monocitos y para los macrófagos asociados al tumor (TAM). Estos últimos se correlacionan con progresión tumoral: están presentes en etapas avanzadas y se asocian con resistencia a quimioterapia y a terapia anti-angiogénica (3,4). Además, este derivado marino disminuye selectivamente, a dosis infra-citotóxicas, algunas citoquinas inflamatorias (CCL2, IL-6) y otras anti-angiogénicas (VEGF, Ang2...) en monocitos y macrófagos (5).

Concretamente, en *sarcomas* de partes blandas, este mecanismo de acción dual (citotóxico directo y con el microambiente tumoral) pudiera correlacionarse a nivel clínico con el efecto antitumoral mantenido a largo plazo y su peculiar patrón de respuesta. De hecho, a pesar de solo un 7,7 % de respuestas objetivas, un 29,3 % de los pacientes están vivos más allá de los 2 años (6), como consecuencia de estabilizaciones prolongadas.

El mecanismo selectivo de trabectedina se ejemplifica en liposarcomas mixoides de células pequeñas t(12;16) y se asocia con la inactivación funcional de la proteína quimérica *FUS-CHOP*. Esta proteína frena la diferenciación adipocítica y la trabectedina revierte esta situación (7). Radiológicamente, este efecto antitumoral no se traduce tanto en una reducción del tamaño tumoral, como en una disminución en la densidad de forma semejante a la ya descrita en los tumores del estroma gastrointestinal (8).

La mitad de los cánceres de *ovario* con histología serosa tienen alteraciones en el mecanismo de reparación homóloga (mutaciones en BRCA-1/2). La trabectedina ejerce un efecto antitumoral en las células deficientes en este sistema reparativo. Asimismo, inhibe la diferenciación de monocitos a TAM y la producción de mediadores inflamatorios (como IL-6) en esta neoplasia, de forma análoga a la ya descrita previamente (9).

Ahondar en el conocimiento de los mecanismos de acción permite una mejor selección de los tumores y de posibles factores predictores de respuesta, que a su vez redundarán en el tratamiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Indumathy S, Dass CR. Finding chemo: The search for marine-based pharmaceutical drugs active against cancer. *J Pharm Pharmacol* 2013;65(9):1280-301.

2. D'Incalci M, Frapolli R, Germano G, et al. New activities for the anti-tumor agent trabectedin: Taking two birds with one stone. *Oncotarget* 2013;4(4):496-7.
3. Allavena P, Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: Tumour-associated macrophages: Undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. *Clin Exp Immunol* 2012;167(2):195-205.
4. Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013;23(2):249-62.
5. Germano G, Frapolli R, Simone M, et al. Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res* 2010;70(6):2235-44.
6. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: A European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):576-84.
7. Di Giandomenico S, Frapolli R, Bello E, et al. Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas. *Oncogene* 2013; Nov 11.
8. Sanfilippo R, Casali PG. The intriguing patterns of tumor response to trabectedin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6 Suppl. 1):21-4.
9. Ray-Coquard I. Biology of ovarian cancer and trabectedin mechanism of action. *Future Oncol* 2013;9(12 Supl.):11-7.

Integrando raltitrexed en el tratamiento del CCRm

J. FELIÚ BATLLE, N. RODRÍGUEZ SALAS, V. MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

El raltitrexed (Tomudex®) es un inhibidor específico de la timidilato sintetasa (TS) (1,2). Entre sus potenciales ventajas hay dos que destacan sobre las demás: la sencillez de su administración (infusión de 15 mts) y su larga vida intracelular, capaz de imitar los efectos de una infusión continua de 5FU. Estas propiedades lo convierten en una alternativa terapéutica interesante en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR).

Se ha investigado la eficacia del raltitrexed frente al 5FU en cuatro ensayos fase III (3-6). Tres de ellos se realizaron en Europa y compararon raltitrexed a dosis de 3 mg/m² frente a los esquemas más habituales de 5FU (Clínica Mayo, régimen de Machover y Lokich). El estudio americano incluyó 3 brazos: dos con raltitrexed a 3 y 4 mg/m² y otro con 5FU-LV (Clínica Mayo). En la tabla I se muestran los principales resultados. En tres de los cuatro estudios la mediana de supervivencia fue equiparable a la del 5FU (9,7-10,9 meses vs. 10,0-12,7) (3-5). En los cuatro estudios las tasas de respuestas observadas fueron similares a las obtenidas con el 5FU, con independencia de que se administrara en bolus o en infusión continua (3-6). No obstante, en dos de esos estudios, el tiempo hasta la progresión fue significativamente más corto para los pacientes que recibieron raltitrexed (4,6) (Tabla I). En lo relativo a la tolerancia, los datos procedentes de los ensayos clínicos indican que cuando se administra de forma apropiada, es buena, predominando la toxicidad gastrointestinal y hematológica. Cuando se compara con la del 5FU-LV (Tabla I), existe una menor incidencia de leucopenia, diarrea y mucositis severa (4,6). Por el contrario, el raltitrexed se asocia con una mayor elevación de transaminasas, aunque de carácter asintomático y autolimitado. El principal inconveniente del tratamiento con raltitrexed fue la detección de un aumento de muertes tóxicas en comparación con los esquemas de 5FU (1,6-4 % vs. 1,2-2,8 %). Esto se ha atribuido a que no se ajustó la dosis en función

del aclaramiento de creatinina y a que no se retrasó su administración cuando ocurrió un efecto adverso grave. Si se excluyen del análisis estos casos, la incidencia de muertes tóxicas por raltitrexed es del 1,3 % frente al 1,7 % del 5FU (7).

Simultáneamente con la realización de los estudios de raltitrexed en monoterapia se pusieron en marcha ensayos en fase II que combinaron raltitrexed con oxaliplatino (TOMOX) o con irinotecán (TOMIRI) (Tablas II y III).

Con el esquema TOMOX se han comunicado tasas de respuestas en torno al 43-54 %, con una SLP de 6-9 meses y una SG en torno a los 15 meses (Tabla II). Además, existen dos estudios aleatorizados que comparan el esquema TOMOX en primera línea de CCR con oxaliplatino/5FU/LV. Uno de ellos se trata de un fase III cuyos resultados preliminares se han presentado en forma de abstract (8). Se comunicó una tasa de respuestas del 29 % con TOMOX y del 17 % con oxaliplatino/5FU bolo/LV. Tras una mediana de seguimiento de 10 meses no se había alcanzado el TTP y no se reportaron datos de supervivencia (8). El otro estudio se trata de un fase II randomizado, liderado por la Dra. Grávalos. Se aleatorizaron 191 pacientes con CCRm a recibir TOMOX o FOLFOX4. La tasa de respuestas (objetivo principal) fue del 45,6 % para TOMOX versus 36,3 % con FOLFOX4 ($p = 0,003$). No se detectaron diferencias en la SLP (7,7 y 8,7 meses; $p = 0,292$), en la SG (15,6 y 17,2 meses; $p = 0,475$), ni en la duración de la respuesta (6,4 y 7,6 meses; $p = 0,372$). La neutropenia grado 3-4 ($p < 0,0001$) y la leucopenia ($p = 0,028$) fueron más frecuentes en el grupo de FOLFOX4, mientras que la astenia y la elevación de transaminasas fueron más frecuentes en el grupo de TOMOX (9).

Por lo que se refiere al esquema TOMIRI, los diversos estudios en fase II realizados arrojan una tasa de respuestas del 27-46 %, con una SLP de 5-11 meses y una

TABLA I
EFICACIA Y TOXICIDAD (GRADO 3-4) DEL RALTITREXED Y 5-FLUOROURACILO

	<i>Cunningham</i>		<i>Pazdur</i>		<i>Cocconi</i>		<i>Maughan</i>	
	<i>Ralti</i>	<i>5FU</i>	<i>Ralti</i>	<i>5FU</i>	<i>Ralti</i>	<i>5FU</i>	<i>Ralti</i>	<i>5FU</i>
<i>Respuestas (%)</i>	19	16,7	14	15	18,6	18,1	18	23
<i>Supervivencia global (meses)</i>	10,3	10,3	12,7	9,7*	10,9	12,3	9,8	8,9
<i>Supervivencia libre de progresión (meses)</i>	4,7	3,6	NR*	NR	3,9*	5,1	5,3**	6,2
<i>Neutropenia</i>	14	30	18	41	6	13	5,1	1,8
<i>Trombopenia</i>	4	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Anemia</i>	9	2	NR	NR	5	2	2,9	1,5
<i>Náuseas</i>	13	9	13	8	9	9	13	8
<i>Vómitos</i>	13	9	13	8	9	9	13	8
<i>Diarrea</i>	14	14	10	13	10	19	10	13
<i>Mucositis</i>	2	22	3	10	NR	NR	1,5	0,4

SLP: supervivencia libre de progresión; NR: no recogido; * $p < 0,05$; ** $p = 0,057$.

TABLA II
ENSAYOS EN FASE II DE RALTITREXED CON OXALIPLATINO EN PRIMERA LÍNEA DE CCRm

<i>Autor</i>	<i>Nº</i>	<i>Fase</i>	<i>RR</i>	<i>TLP/SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>	<i>Neutropenia</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Neurotoxicidad</i>	<i>Muertes tóxicas</i>
<i>Scheithauer, 2001</i>	42	II	47,6 %	9,0	> 14,5	21 %	7 %	7 %	0
<i>Cascinu, 2002</i>	58	II	50 %	6,5	> 9	17 %	7 %	10 %	0
<i>Neri, 2002</i>	37	II	43 %	—	—	17 %	3 %	3 %	0
<i>Seitz, 2002</i>	71	II	54 %	6,2	14,6	30 %	17 %	—	2 (2*)
<i>Santini, 2004</i>	44	II	45 %	6,0	14,8	16 %	9 %	9 %	0
<i>Grávalos, 2012</i>	191	II rand	45,6 % 36,3 % $p = 0,003$	7,7 8,7 ns	15,6 17,2 ns	5,4 % 34,1 % $p < 0,0001$	9,8 % 11 % ns	6,5 % 7,7 % ns	1 2
<i>Wang, 2007</i>	216	III	29 % 17 %	— —	— —	20,5 % 4,9 % $p = 0,001$	— —	— —	—

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (Continuación)
ENSAYOS EN FASE II DE RALTITREXED CON OXALIPLATINO EN PRIMERA LÍNEA DE CCRm

Autor	Nº	Fase	RR	TLP/SLP (meses)	SG (meses)	Neutropenia	Diarrea	Neuro- toxicidad	Muertes tóxicas
Feliu, 2005	94	II rand	46 % 34 %	8,2 8,8	— —	2 % 8 %	8 % 13 %	10 % --	1 3
Martoni, 2003	50**	II 1ª y 2ª	26 % (1ª línea)	5.0	No alcanzada	12 %	4 %	16 %	—
Cortinovic, 2004	51***	II 1ª y 2ª	31 % (EE 51 %)	7	15	2 %	0 %	0 %	—

RR: tasa de respuestas; TTP: tiempo a la progresión; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ns: no significativo; rand: randomizado; *Posiblemente relacionadas.

SG de 12-15 meses (Tabla III). El grupo cooperativo ONCOPAZ realizó un estudio en fase II aleatorizado que comparó TOMOX frente a TOMIRI. En el análisis por intención de tratar, la tasa de respuestas fue del 46 % (IC95 % 29,5 %-57,7 %) para TOMOX y 34 % (IC95 % 19,8 %-48,4 %) para TOMIRI. El TTP fue muy similar (8,2 y 8,8 meses) y no hubo diferencias en el porcentaje de supervivientes al año (69 vs. 59 %). La incidencia de diarrea fue del 52 % con TOMIRI frente al 28 % con TOMOX (29 %) ($p < 0,03$). Con el régimen de irinotecán y raltitrexed se produjeron tres (6,5 %) muertes tóxicas frente a una (2 %) con TOMOX (10).

No existen datos sobre la combinación de TOMOX o TOMIRI con las terapias dirigidas, ya sea antiangiogénicos o fármacos anti-EGFR, lo que supone una limitación para su empleo. En este sentido cabe señalar que

en Francia se ha puesto en marcha un ensayo clínico en fase II aleatorizado, en el que se comparara TOMOX + bevacizumab frente a FOLFOX6 + bevacizumab como 2ª línea de tratamiento del CCRm.

Actualmente se considera que el raltitrexed representa una buena opción terapéutica en aquellos pacientes en los que no es recomendable utilizar fluoropirimidinas por sufrir una patología cardíaca (11,12), por ser portadores de un déficit de DPD, o por que el paciente rechaza la administración oral y las infusiones continuas intravenosas. Sin embargo, debe prestarse una especial atención a la monitorización de la función renal a lo largo de todo el tratamiento y ajustar la dosis y el intervalo de administración en función de sus resultados. De esta forma se puede reducir el riesgo de toxicidad y muerte tóxica.

TABLA III
ENSAYOS EN FASE II DE RALTITREXED CON IRINOTECÁN EN PRIMERA LÍNEA DE CCRm

Autor	Nº	Fase	RR	TTP/SLP (meses)	SG (meses)	Neutropenia	Transaminitis	Diarrea	Muertes tóxicas
Carnaghi, 2002	46	II	46 %	6,7	14,2	20 %	4 %	26 %	2
Feliu, 2004	91	II	34 %	11,1	15,6	3 %	7 %	15 %	0
Chiara, 2005	48 (16/32)	II	27 %	5,0	14,0	6 %	0/2 pts	34 %	2
Aparicio, 2005	62	II	30 %	6,3	12,2	9 %	—	27 %	3 (5 %)
Feliu, 2005	94	II rand	46 % 34 %	8,2 8,8	— —	2 % 8 %	8 % 9 %	8 % 13 %	1 (2 %) 3 (6 %)

RR: tasa de respuestas; TTP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; Pts: pacientes; rand: randomizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham D, Zalcberg J, Smith I, et al. Tomudex (ZD 1694): A novel thymidylate synthase inhibitor with clinical antitumor activity in a range of solid tumours. *Ann Oncol* 1996;7:179-82.
2. Wilson KS, Malfair S. Raltitrexed: Optimism and reality. *Expert Opin Drug Metb Toxicol* 2009;5:1447-54.
3. Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, et al. Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol* 1996;7:961-5.
4. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2943-52.
5. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
6. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) vs 5-fluorouracil + leucovorin (5FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): Results of a randomized multicenter North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:228.
7. Zalcberg J. Overview of the tolerability of 'Tomudex' (raltitrexed): Collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1997;8(Supl. 2):S17-S22.
8. Wang J, Li J, Qin S, et al. Randomized multicenter phase III trial of oxaliplatin plus raltitrexed compared to oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin treatment in recurrent and metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):189. Abstr 4102.
9. Gravalos C, Salut A, García-Girón C, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Trasl Oncol* 2012;14:606-12.
10. Feliu J, Salut A, Escudero P, et al. Irinotecan plus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer: A phase II study. *Br J Cancer* 2004;90(8):1502-7.
11. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, et al. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:8-14.
12. Kelly C, Bhuvu N, Harrison M, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer* 2013;49:2303-10.

Regorafenib: nueva alternativa terapéutica en cáncer colorrectal metastásico

M. VALLADARES AYERBES

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña e Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC). A Coruña

Regorafenib (4, BAY 73-4506; Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania) ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) previamente tratados con los tratamientos disponibles o cuando no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias (1). Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (en pacientes KRAS nativo). Regorafenib (2) es un fármaco de administración oral que actúa como inhibidor de protein-quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el estroma o microambiente tumoral (PDGFR-b, FGFR).

MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTUDIOS DE FASE I

Regorafenib ha mostrado eficacia antitumoral en diferentes modelos de tumores humanos injertados en ratones (xenoinjertos). Se ha demostrado una disminución de la permeabilidad vascular tumoral (resonancia magnética dinámica con contraste), disminución del área microvascular y reducción de la expresión de pERK1/2, como reflejo de la inhibición de la vía RAF/MEK/ERK (3). El efecto de regorafenib en la angiogénesis ha sido evaluado también mediante estudio dinámico con TC y contraste. Se ha demostrado una supresión de la vascularización y la perfusión del tumor, que se correlacionó con una menor densidad microvascular y un aumento de la apoptosis de las células tumorales (4).

En un ensayo de fase I se determinó la dosis de 160 mg cada día durante 21 días seguidos, cada 28 días como la más apropiada (5). Con esta dosis, dos de 12 pacientes presentaron toxicidad limitante de dosis, especialmente síndrome mano-pie. La vida media terminal de regorafenib es de 20-40 horas, la cual justifica la administración única

diaria. A partir de los 120 mg/día se alcanzaron parámetros farmacodinámicos de actividad, con una reducción dosis-dependiente de sVEGFR-2 y un aumento de VEGF plasmáticos, y una disminución de la perfusión tumoral mediante resonancia magnética (RM). En el estudio de fase I, hasta un 66 % de los pacientes incluidos obtuvieron control de la enfermedad. Se realizó un estudio de extensión (6) en pacientes con CCRM refractario. Se incluyeron en total 38 pacientes. Se obtuvo control de la enfermedad, al menos durante 7 semanas, en un 74 %. Los estudios de RM dinámica con contraste demostraron una disminución de la vascularización tumoral.

ENSAYO DE FASE III: CORRECT

La eficacia y la seguridad de regorafenib en pacientes con CCRM refractario a terapias estándares se han evaluado en un estudio de fase III (7) multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo (estudio CORRECT). El objetivo primario fue la supervivencia global (SG). Se incluyeron 760 pacientes, siendo aleatorizados 2:1, recibiendo regorafenib 505 pacientes y placebo 255 pacientes. La dosis fue de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos con 40 mg de regorafenib cada uno) por vía oral una vez al día más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (n = 255) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) durante 3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis diaria media de regorafenib administrada fue de 147 mg. La mediana de edad fue de 61 años, el 61 % eran varones, el 78 % eran caucásicos y todos ellos se encontraban en un estado funcional (EF) ECOG basal de 0 o 1. Se notificó un EF \geq 2 durante el tratamiento con regorafenib en el 11,4 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes con EF \geq 2 interrumpieron el tratamiento por enfermedad progresiva.

La SG fue significativamente más prolongada con regorafenib (6,4 meses) que la observada con el placebo (5 meses; HR: 0,774; $p = 0,0052$) así como la supervivencia libre de progresión (SLP 1,9 frente a 1,7 meses; HR: 0,494, $p < 0,000001$). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o parcial más enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con regorafenib (41,0 % frente a 14,9 %, $p < 0,000001$) (Tabla I).

El tratamiento con regorafenib mostró un efecto favorable para SG y SLP en los distintos subgrupos preestablecidos: edad (< 65 , ≥ 65 años), sexo, estado funcional ECOG (solo se incluyeron pacientes con ECOG 0-1), el sitio primario de la enfermedad (aunque con menor *hazard ratio* para la localización rectal), el tiempo (< 18 o ≥ 18 meses) desde el primer diagnóstico de la enfermedad metastásica, los tratamientos previos recibidos, las líneas previas de tratamiento para la enfermedad metastásica y la mutación KRAS, aunque se notificó un efecto numéricamente menor en los pacientes con tumores KRAS mutado. Tampoco la presencia de mutaciones de KRAS en plasma o de PIK3CA en tumor o plasma condicionaron un efecto diferencial respecto al efecto de regorafenib sobre la SG o la SLP.

En una actualización del estudio (8), con un 97 % de los eventos planeados (566 muertes) la SG en el grupo asignado a regorafenib fue de 6,4 meses frente a 5 meses en el grupo asignado a placebo, con HR de 0,79 (IC, 95 %: 0,66 a 0,94; $p = 0,0038$). La supervivencia a 6 y 12 meses fue de 52,2 % y 24,1 % frente a 43,1 % y 17 % en los grupos asignados a regorafenib y placebo respectivamente.

Las toxicidades más frecuentes en los pacientes (≥ 30 %) que reciben regorafenib son astenia y fati-

ga (9 % grado 3/4), disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, síndrome mano-pie –síndrome de eritrodiseptesia palmoplantar (SEPP)–, hasta en un 45 % de los pacientes, con grado 3/4 en un 17 %, diarrea (grado 3/4, 7 %), pérdida de peso, infecciones, hipertensión (7 % de grado 3/4), toxicidad cutánea (rash, descamación, 26 %, con 6 % de grado 3/4) y disfonía. Las reacciones adversas más graves son lesión hepatocelular grave caracterizada por hipertransaminasemia seguida de hiperbilirrubinemia (mortal en un 0,3 % de los pacientes), hemorragia (en un 21,4 % de los pacientes, en la mayoría de los casos epistaxis y de grado 1-2) y perforación gastrointestinal. La incidencia de SEPP de grado 3 y de fatiga fue superior en las primeras semanas. La aparición de HTA y toxicidad cutánea fue también mayor en el primer ciclo. La incidencia de diarrea se mantuvo constante en los primeros seis ciclos.

La duración media del tratamiento con regorafenib fue de 12,1 semanas (mediana 7,3 semanas). Un 75,6 % de los pacientes necesitaron al menos una modificación del tratamiento. Un 17,6 % de los pacientes asignados a regorafenib (frente al 12,6 % de los asignados a placebo) suspendieron de manera definitiva el tratamiento debido a efectos adversos. A modo ilustrativo en la tabla II se describen las recomendaciones respecto al ajuste de dosis en caso de SEPP.

En el estudio CORRECT se analizó la calidad de vida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D. A lo largo del tratamiento, ambos grupos sufrieron un deterioro de la calidad de vida, sin que se observara un impacto negativo (ni tampoco favorable) de regorafenib en la calidad de vida.

TABLA I
ENSAYO CORRECT: PARÁMETROS DE EFICACIA

Parámetro de eficacia	Hazard ratio (IC del 95 %)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95 %)	
			Stivarga más BSC (n = 505)	Placebo más BSC (n = 255)
<i>Supervivencia global</i>				
Eventos (muertes) = 432	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
Eventos (muertes) = 566	0,79 (0,66; 0,94)	0,0038	6,4 meses (5,8-7,0)	5 (4,4; 5,9)
Supervivencia libre de progresión	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)
Tasa de control de la enfermedad		< 0,000001	41,00 %	14,90 %

TABLA II

MODIFICACIONES DE DOSIS DE REGORAFENIB Y MEDIDAS RECOMENDADAS PARA EL SÍNDROME MANO-PIE (SEPP)

<i>Grado</i>	<i>Aparición</i>	<i>Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas</i>
<i>Grado 1</i>	Cualquiera	Mantener la dosis e instaurar inmediatamente medidas de soporte para el alivio de los síntomas
	1ª aparición	Reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) e instaurar inmediatamente medidas de soporte Si no se produce mejoría a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1 Se permite un escalado de la dosis según criterio médico, hasta un máximo de 160 mg/día, tras la recuperación
<i>Grado 2</i>	Ausencia de mejoría en un plazo de 7 días o 2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1 Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) Se permite un escalado de la dosis según criterio médico, hasta un máximo de 160 mg/día, tras la recuperación
	3ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1 Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) Se permite un escalado de la dosis según criterio médico
	4ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento con regorafenib
	1ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1 Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) Se permite un escalado de la dosis según criterio médico
<i>Grado 3</i>	2ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1 Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido)
	3ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento con regorafenib

DESARROLLO FUTURO

Además de diversos estudios en marcha en pacientes refractarios, como los estudios CONSIGN –estudio en fase IIIb, abierto, de regorafenib en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han progresado a tratamientos convencionales. Eudra CT 2011-005836-25– y similares, en población asiática, se están investigando también nuevos nichos terapéuticos donde regorafenib pueda ser eficaz.

En un reciente estudio (9) se ha evaluado la combinación de regorafenib con los esquemas FOLFOX y FOLFIRI, en primera y segunda línea en pacientes con CCRm. Regorafenib se administró diariamente, durante 7 días seguidos, empezando a las 24 h de completado cada ciclo de quimioterapia. Los objetivos principales fueron la seguridad y la evaluación farmacocinética. Se-

cundariamente se evaluó la respuesta. Se han incluido 45 pacientes. La administración de regorafenib aumentó la exposición a irinotecán y a su metabolito SN-38, por inhibición en la glucuronidación mediada por UGT1A1. No se observaron efectos significativos en la farmacocinética de 5FU ni de oxaliplatino. Aparecieron efectos adversos de grado 3 o superiores en 32 pacientes (71 %), especialmente neutropenia (17 pacientes, 38 %), leucopenia (4 pacientes, 9 %), síndrome mano-pie (4 pacientes, 9 %), diarrea (3 pacientes, 7 %), hipofosfatemia y en 3 pacientes (7 %) tromboembolismos. Un 69 % de los pacientes necesitaron modificaciones o interrupciones de dosis o finalizaron el tratamiento de estudio a consecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento. En cuanto a eficacia, como objetivo secundario, hubo 7 respuestas parciales y 26 pacientes con enfermedad estable, en los 38 pacientes evaluables para respuesta.

Otros estudios en marcha en cáncer colorrectal incluyen estudios de combinación con FOLFIRI o FOLFOX en segunda línea o con irinotecán en sucesivas (<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298570>, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786538>, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856>), y en dos situaciones especiales, en pacientes no aptos a poliquimioterapia inicial (estudio Regorafenib in Frail and/or Unfit for Chemotherapy Patients With Metastatic Colorectal Cancer, del grupo TTD, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875380>) y tras cirugía de metástasis en CCRm (Regorafenib as Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer (CRC) With Resected Liver Metastases. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939223>).

CONCLUSIONES

Regorafenib, en función de los resultados del estudio CORRECT, ha sido aprobado por las autoridades sanitarias para su uso en CCRm refractario. Evidentemente supone un avance científicamente relevante en el manejo de los pacientes con CCRm refractario, habiendo demostrado una mejoría en la SG en un ensayo de fase III con un diseño adecuado. No existe en esta situación ningún otro tratamiento eficaz con un nivel adecuado de evidencia. La incorporación de regorafenib en la clínica deberá basarse en una adecuada selección de pacientes, especialmente en lo que respecta a la capacidad funcional, adecuadas funciones hematológica, renal y hepática y expectativas de vida. Durante el tratamiento con regorafenib deberá seguirse un minucioso control clínico, con atención a las necesidades de ajuste de dosis. Aún no disponemos de marcadores (biológicos o clínicos) definidos que nos ayuden a seleccionar qué pacientes van a beneficiarse realmente del tratamiento. Respecto, al estudio CORRECT, el análisis de biomarcadores genéticos y no genéticos se ha implementado como obli-

gatorio para todos los pacientes incluidos y existe un amplio programa de búsqueda de biomarcadores en los diferentes estudios en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
2. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
3. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal, and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-55.
4. Cyran CC, Kazmierczak PM, Hirner H, et al. Regorafenib effects on human colon carcinoma xenografts monitored by dynamic contrast-enhanced computed tomography with immunohistochemical validation. *PLoS One* 2013; 30; 8: e76009. doi: 10.1371/journal.pone.0076009.
5. Mross K, Frost A, Steinbild S, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18:2658-67.
6. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 2012;106:1722-7.
7. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.
8. Van Cutsem EJD, Grothey A, Sobrero A, et al. Phase 3 CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): Overall survival update. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_9/ixe1.full.pdf+html?sid=3ae9080a-374b-481b-bfae-b1149a58ac55. Presented at: 37th ESMO Congress: Sep. 28-Oct. 2, 2012; Vienna, Austria. Abstract LBA18.
9. Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J, et al. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: Results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol* 2013;24:1560-7.

Cáncer gástrico: el VEGFR2 como diana terapéutica

J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

A pesar de los avances en los últimos años en la terapia biológica como consecuencia de un mejor conocimiento de las vías de señalización intracelular que intervienen en la pérdida de control de la proliferación celular por parte de las células neoplásicas en el cáncer gástrico metastásico, la quimioterapia continúa siendo la piedra angular del tratamiento. No existe un tratamiento único de primera línea consensuado universalmente, de forma que varias pautas (cisplatino-capecitabina, ECF, ECX, EOX, DFC) han demostrado un beneficio en supervivencia y son admitidas como estándares adaptables cada una de ellas a las características individuales de cada paciente. En cualquiera de los casos, los ensayos llevados a cabo hasta el momento con fármacos anti-diana asociados o no a quimioterapia antineoplásica han fracasado en su intento de incrementar la supervivencia de estos pacientes, con excepción de trastuzumab asociado a quimioterapia basada en cisplatino + fluoropirimidinas para aquellos pacientes cuyos tumores sobreexpresan el receptor HER-2-Neu (1).

La angiogénesis es un factor reconocido como de gran importancia en el crecimiento de los tumores, principalmente el efecto proangiogénico del principal ligando soluble VEGF-A y su unión a los receptores de las células endoteliales VEGFR-1 y VEGFR-2. A pesar del éxito obtenido en otras neoplasias digestivas como el cáncer de colon, con la inhibición del VEGF-A mediante anticuerpos dirigidos contra dicho factor soluble (bevacizumab), incrementando la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG), en cáncer gástrico diseminado, el estudio AVAGAST, combinando bevacizumab con cisplatino y fluoropirimidinas no consiguió su objetivo primario de incrementar la SG (2). No obstante, algunos de los objetivos secundarios como la SLP y la tasa de respuestas sí fueron significativamente superiores con el bloqueo angiogénico (RR: 46 % vs. 37,4 %; mSLP 6,7 m vs. 5,3 m).

En modelos preclínicos de cáncer gástrico, el bloqueo del VEGFR-2 reduce la vascularidad e inhibe el crecimiento tumoral (3). Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G1 frente al VEGFR-2 que bloquea el proceso de angiogénesis de las células endoteliales. Su eficacia clínica en cáncer gástrico diseminado ha sido puesta de manifiesto en el estudio fase III REGARD, en pacientes en segunda línea de tratamiento tras progresión a regímenes basados en cisplatino o fluoropirimidinas (4). Se trata de un estudio internacional multicéntrico y randomizado que incluyó un total de 355 pacientes en 119 centros con una asignación 2:1 entre ramucirumab (238) y placebo (117). Todos los pacientes presentaban progresión dentro de los 4 meses siguientes a la última dosis de un esquema de 1ª línea basado en cisplatino o fluoropirimidinas o bien durante o en los siguientes 6 meses tras finalizar el tratamiento adyuvante. Los pacientes se estratificaron por región geográfica, localización del primario y pérdida o no de peso ≥ 10 % en los 3 meses previos. Ramucirumab fue administrado a la dosis de 8 mg/kg intravenoso cada 2 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue la supervivencia global y no se permitió el cruzamiento a ramucirumab en los pacientes recibiendo placebo. Las características pronósticas estaban bien balanceadas aunque la presencia de carcinomatosis peritoneal fue ligeramente inferior en la rama de ramucirumab. El tratamiento con ramucirumab tuvo impacto significativo en la supervivencia global de los pacientes (5,2 m vs. 3,8 m, HR 0,77 $p = 0,047$). Este impacto se cimienta en una prolongación significativa de la SLP (2,1 m vs. 1,3 m, HR 0,48 $p < 0,0001$), estabilizando la enfermedad en más del doble de pacientes frente a placebo (45 vs. 21 %). El análisis de factores pronósticos para la SG mostró que el ECOG, la localización del primario y la presencia de metástasis peritoneales fueron los factores de mal pronóstico. Tras ajustar por

estas variables, ramucirumab continuaba mostrando un incremento significativo en la SG. El análisis de subgrupos mostró beneficio para ramucirumab en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la raza, edad, sexo, localización, subtipo histológico, número de localizaciones metastásicas, pérdida o no de peso, región geográfica, y afectación o no peritoneal. Un factor de confusión fue que el grupo tratado con ramucirumab recibió con más frecuencia una nueva línea de tratamiento sistémico que el grupo tratado con placebo, aunque hasta el momento no hay estudios randomizados que hayan mostrado que terceras y sucesivas líneas tengan un impacto en supervivencia en cáncer gástrico avanzado.

El efecto secundario más común derivado del tratamiento con ramucirumab fue la hipertensión arterial (24 %), siendo de grado 3 en el 8 % de los pacientes tratados con el anticuerpo. No hubo un incremento significativo de los sangrados, trombosis venosas, proteinuria, perforación, fístulas o reacciones infusionales. Los fenómenos tromboembólicos arteriales fueron ligeramente superiores con ramucirumab en comparación con el placebo, siendo en total del 3 %.

Los autores concluyen destacando el papel de la inhibición del VEGFR-2 en el control de la proliferación del cáncer gástrico metastásico y la nueva opción tera-

péutica en segunda línea de tratamiento para pacientes con progresión a los regímenes estándar de terapia de primera línea. Su papel en primera línea de tratamiento asociado a quimioterapia está en estudio, así como la detección de factores predictivos que nos permitan identificar potenciales subgrupos de pacientes en los que el beneficio del fármaco sea más marcado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;376:687-97.
2. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76.
3. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effect of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38:1133-40.
4. Fuchs CS, Tomsek J, Yang Ch-J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomized, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013 online publication dx.doi.org/10.1016/S0140.6736(13)61719-5.

Innovación en oncología: nanotecnología dirigida al tumor. Cáncer de páncreas. Nuevos paradigmas en el cáncer de páncreas

C. GUILLÉN PONCE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El adenocarcinoma de páncreas (AP) está elevando su incidencia gradualmente (1). Sin embargo, a pesar de las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con AP, la mortalidad sigue siendo muy elevada, solo el 4 % de los pacientes sobreviven a los 5 años (2).

En 1997 se publicaron los resultados del estudio fase III que comparó gemcitabina con 5-fluorouracilo (5-FU) para el tratamiento del AP (3). La mediana de supervivencia global fue de 4,4 meses con 5-FU y 5,6 meses con gemcitabina ($p = 0,0025$). La tasa de pacientes vivos a un año fue del 18 % en el caso de los pacientes tratados con gemcitabina y de solo el 2 % en los pacientes que recibieron 5-FU. La gemcitabina también demostró una mayor tasa de pacientes con beneficio clínico (23,8 *versus* 4,8 %, $p = 0,0022$). Los resultados de este estudio dieron lugar a la aprobación de gemcitabina en primera línea de tratamiento de AP avanzado.

Desde entonces se han llevado a cabo múltiples estudios con dobles basados en gemcitabina sin éxito, excepto la combinación de gemcitabina con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), erlotinib, que logró un incremento de la supervivencia global frente a la gemcitabina en monoterapia (6,24 *vs.* 5,91 meses: HR 0,82; IC95 % 0,69-0,99; $p = 0,038$). Erlotinib fue aprobado por las principales agencias reguladoras (4), aunque su impacto en la práctica clínica habitual fue muy modesto.

Cuando la gemcitabina se combinó o bien con cisplatino (5), oxaliplatino (6), 5-FU (7) o capecitabina (9,10) no se observó aumento en la supervivencia global.

En el ensayo fase III PRODIGE4/ACCORD-11 (11) se aleatorizaron 342 pacientes con AP metastásico y ECOG 0-1 a recibir gemcitabina o la combinación de 5-FU, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecán (FOLFIRINOX). La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con la combinación (objetivo

principal) fue de 11,1 *vs.* 6,8 meses con gemcitabina en monoterapia (HR: 0,57; IC95 %: 0,45-0,73; $p < 0,001$), la supervivencia libre de progresión fue superior con la combinación (HR: 0,47; IC95 % CI: 0,37-0,59; $p < 0,001$); al igual que la tasa de respuestas (31,6 % *vs.* 9,4 %; $p < 0,001$) que fue favorable con la combinación. Sin embargo, la toxicidad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con FOLFIRINOX.

Recientemente, nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina ha demostrado beneficio en la supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia en el estudio fase III MPACT (12). Nab-paclitaxel contiene nanopartículas de un tamaño de aproximadamente 130 nm constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Tras la administración intravenosa, las nanopartículas se disocian rápidamente y se vuelven complejos solubles de paclitaxel unido a albúmina de un tamaño de aproximadamente 10 nm. Se sabe que la albúmina participa en la transcitosis caveolar endotelial de componentes plasmáticos, y estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de albúmina favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que este transporte caveolar transendotelial aumentado está mediado por el receptor de albúmina gp-60 (glicoproteína 60), y que se produce una acumulación aumentada de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina, proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC).

La nanotecnología asociada al desarrollo de nab-paclitaxel permite no depender del solvente cremophor como sucede con paclitaxel convencional, mejorando su perfil de seguridad y eficacia, al favorecer el acceso del fármaco al tumor (12).

En el ensayo fase I/II de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina se incluyeron 67 pacientes con AP avanzado, que no habían sido tratados previa-

mente con quimioterapia. Veinte pacientes recibieron 100 mg/m² de nab-paclitaxel, 44 pacientes recibieron tratamiento con 125 mg/m² de nab-paclitaxel y solo 3 pacientes recibieron tratamiento con 150 mg/m² de nab-paclitaxel, siempre en combinación con gemcitabina a dosis de 1.000 mg/m², todo ello administrado los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días. La toxicidad limitante de la dosis fueron la sepsis y la neutropenia. A la dosis máxima tolerada de 125 mg/m² de nab-paclitaxel. La tasa de respuestas radiológicas objetivas fue del 48 %, con una mediana de supervivencia global de 12,2 meses. Hasta el 48 % de los pacientes se encontraban vivos tras un año desde el comienzo del tratamiento. Descensos en la carga de CA 19.9 se correlacionaron con una mayor tasa de respuestas radiológicas, supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia global (13).

El estudio fase III, MPACT, se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* en octubre de 2013, y sus resultados se han actualizado recientemente en enero de 2014, con datos de supervivencia obtenidos con el 80 % de los pacientes fallecidos (14). En este estudio se incluyó un total de 861 pacientes, con un índice de Karnofsky de 70 a 100, que fueron aleatorizados a recibir gemcitabina en monoterapia a dosis de 1.000 mg/m² semanal durante 7 semanas de las primeras 8 (ciclo 1), seguido de días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas a partir del 2º ciclo, como tratamiento control que servía de comparador frente al brazo experimental de nab-paclitaxel a la dosis de 125 mg/m² junto a gemcitabina a la dosis de 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la progresión de su enfermedad y el objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (12). El régimen combinado de nab-paclitaxel más gemcitabina para el tratamiento de primera línea de AP metastásico redujo el riesgo de muerte en un 28 % (HR 0,72 IC95 % 0,617-0,835; p < 0,001) con respecto a los pacientes tratados solo con gemcitabina. La tasa supervivencia a uno y a los 3 años, respectivamente, para nab-paclitaxel más gemcitabina fueron del 35 % y 4 % vs. 22 % y 0 % con gemcitabina sola (14). El perfil de seguridad fue tolerable y predecible. Los eventos adversos no-hematológicos reportados de manera más frecuente en el brazo combinación fueron: astenia (54 %), alopecia (50 %) y náuseas (49 %). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia, leucopenia, astenia y neuropatía periférica. La incidencia de neuropatía periférica llevó a la discontinuación del tratamiento en un 8 % y a una reducción de dosis en un 10 % de los pacientes. La mediana de tiempo a mejora de la neuropatía desde grado 3 a grado 2 fue de 21 días y hasta grado 1 o resolución fue de 29 días. De los pacientes que presentaron neuropatía periférica de grado 3, el 44 % reinició el tratamiento a una dosis menor tras una mediana de 23 días después

de haberse detectado la toxicidad. La proporción de pacientes con eventos adversos graves fue similar en los dos grupos de tratamiento (50 % en el brazo de la combinación frente al 43 % en el brazo de gemcitabina en monoterapia). Eventos fatales que condujeron a la muerte de los pacientes se observaron en el 4 % de ambos brazos de tratamiento (12).

Los resultados del estudio fase III MPACT han convertido a nab-paclitaxel con gemcitabina en un nuevo estándar para la primera línea de tratamiento de pacientes con AP metastásico (15).

En estos momentos, se está pendiente de que se publiquen los resultados del análisis de la proteína SPARC en las muestras de los pacientes incluidos en el estudio MPACT. Esta proteína podría servir como biomarcador de eficacia para los pacientes con AP tratados con nab-paclitaxel.

El desarrollo de nab-paclitaxel en AP abre las puertas a futuras investigaciones en otros contextos de la enfermedad (adyuvancia, pacientes frágiles), y en combinación con otros nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
2. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
3. Burris III HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as firstline therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403-13.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
5. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3946-52.
6. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A trial of the Eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3778-85.
7. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270-5.
8. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5513-8.
9. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: A randomized multicenter phase III clinical trial — SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3695-701.

10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
12. Wee WA, Hidalgo M. The winning formulation: The development of paclitaxel in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5572-9.
13. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4548-54.
14. Goldstein D, El Maraghi RH, Hammel P, et al. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2014;32(Supl. 3): abstr. 178.
15. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Net* 2012;10(6):703-13.

Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos-pancreáticos. Papel de la vía mTOR: everolimus. Bases biológicas

O. CASANOVAS CASANOVAS

Grupo Angiogénesis Tumoral. Laboratorio de Investigación Traslacional. Instituto Catalán de Oncología – IDIBELL. Barcelona

El interés por la investigación en el campo de los tumores neuroendocrinos (TNE) ha crecido en los últimos 10 años, coincidiendo con muchas nuevas terapias dirigidas que se están probando en diferentes tipos de TNE. Inicialmente, se estudiaron sus características anatómicas y patológicas para determinar el tratamiento, pero más recientemente el mejor conocimiento de las aberraciones moleculares que caracterizan la patogénesis de los TNE ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas eficaces en este tipo de tumor. Específicamente, los estudios recientes del paisaje genómico y de expresión de proteínas en TNE pancreáticos avanzados han mostrado que las mutaciones en la vía mTOR están presentes en hasta el 15 % de los pacientes y que la disminución de dos genes supresores de tumores (PTEN y TSC2) en hasta el 80 % de los pacientes (1). Por otra parte, la falta de expresión de PTEN TSC2 y se asocia con un mal pronóstico en pacientes con TNE, indicando su importancia en la patogénesis de estos tumores (2).

Este creciente interés en la investigación de los TNE ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos para el manejo de los TNE pancreáticos avanzados (TNEP) después de décadas de avances significativos en el campo. Uno de los primeros agentes probados en los TNE fueron temsirolimus y everolimus, dos inhibidores de mTOR, que demostraron respuestas tumorales significativas y permitieron el desarrollo de dos estudios de fase III dentro del programa RADIANT, en los que se aprobaba el uso de everolimus para el tratamiento de TNEP avanzados (3,4).

Everolimus es un conocido inhibidor específico del complejo mTORC1, aunque el tratamiento prolongado podría también actuar en la actividad del complejo mTORC2 dependiendo del tipo celular. La eficacia de los análogos de rapamicina, y de everolimus en concreto, puede verse comprometida por los mecanismos de retro-alimentación que incluyen la activación con-

mitante de PI3K y MAPK (5-7). Las estrategias para contrarrestar este círculo de retroalimentación han incluido el desarrollo de los inhibidores ATP-competitivos de mTOR dirigidos a ambos complejos de mTOR (mTORC1 y mTORC2). *In vitro e in vivo*, los datos sugieren que estos nuevos compuestos tienen beneficio terapéutico sobre la rapamicina, pero existen dudas acerca de su toxicidad potencial (8). Un enfoque alternativo es el uso de inhibidores duales de PI3K y mTOR para los que están en marcha varios ensayos clínicos (9). Actualmente, las estrategias que utilizan los inhibidores de los dos complejos mTOR, o los inhibidores duales mTOR/PI3K, y la combinación de los inhibidores de mTOR con análogos de somatostatina tienen un potencial terapéutico muy prometedor.

Por otro lado, actualmente carecemos de biomarcadores de respuesta a estos fármacos que sean sensibles y específicos, y los ensayos actuales no logran identificar biomarcadores en una etapa temprana en la progresión de la enfermedad. Además de varios marcadores que se utilizan durante el tratamiento (por ejemplo, la disminución de cromogranina A en respuesta a everolimus), necesitamos biomarcadores de pretratamiento para una mejor selección de los pacientes que más se benefician. Los biomarcadores predictivos para el tratamiento de everolimus sobre la base de la vía PIK3CA-Akt-mTOR están lejos de ser claramente informativos o útiles, y no se ha descrito ninguna correlación entre la activación de la vía de mTOR y la sensibilidad de respuesta a los inhibidores de mTOR en entorno clínico.

En esta charla se discutirá el estado actual de los biomarcadores de respuesta a everolimus en los TNE por su importancia futura en ensayos clínicos prospectivos de confirmación con biomarcadores predictivos a everolimus en los TNE para poder seleccionar mejor a los pacientes más sensibles a este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331:1199-203.
2. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: Expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28:245-55.
3. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-8.
4. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
5. Zhang H, Bajraszewski N, Wu E, et al. PDGFRs are critical for PI3K/Akt activation and negatively regulated by mTOR. *J Clin Invest* 2007;117:730-8.
6. Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *J Clin Invest* 2008;118:3065-74.
7. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005;307:1098-101.
8. Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer: Many loops in one pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22:169-76.
9. Guertin DA, Sabatini DM. The pharmacology of mTOR inhibition. *Sci Signal* 2009;2:pe24.

Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos-pancreáticos. Papel de la vía mTOR: everolimus. Énfasis en vía mTOR: utilidad clínica

A. TEULÉ VEGA

Servicio de Oncología Médica. ICO. Barcelona

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son un grupo heterogéneo de tumores. La mayoría son no funcionantes sin sintomatología relacionada a secreción hormonal, aunque existen también diferentes tumores funcionantes con una amplia variedad de síntomas en función de la hormona secretada al torrente circulatorio (insulinoma, gastrinoma, vipoma...) (1). Su incidencia y prevalencia está aumentando, representando su incidencia un 1,3 % y su prevalencia un 10 % del total de cáncer de páncreas. La mayoría de los casos se presentan de forma tardía siendo el 65 % irsecables al diagnóstico y la supervivencia mediana en los metastásicos de 24 meses (2). Hasta la aparición de las nuevas moléculas de diana molecular, su tratamiento sistémico se fundamentaba en esquemas de quimioterapia con estreptozotocina en base a estudios antiguos y con problemas metodológicos, lo que ha provocado durante años debate en cuanto a su rol en estos tumores.

La vía mTOR tiene un papel clave en el crecimiento, proliferación y metabolismo celular, así como en la angiogénesis, y su activación contribuye a la patogénesis de muchos tumores (3), entre ellos los TNEP (4). En varios síndromes genéticos asociados a tumores neuroendocrinos (VHL, NF1, TSC2) se ha observado activación de esta vía.

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) a través de la inhibición de mTOR1, inhibiendo el crecimiento y proliferación celular. También reduce los niveles del factor de crecimiento vascular (VEGF) mostrando una acción antiangiogénica indirecta (5). Everolimus mostró acción antitumoral en dos estudios fase II (6,7) en los que participaban pacientes con TNEP antes de la publicación del estudio pivotal fase III (RADIANT-3) que confirmaba esta actividad con dosis de 10 mg al día. Dicho estudio multicéntrico, doble ciego y rando-

mizado contra placebo fue positivo para su objetivo primario al demostrar un aumento significativo de supervivencia libre de progresión de 11,4 meses frente a 4,8 meses obtenidos con placebo (8), permitiendo su aprobación por la FDA, EMA y AEMPS como indicación en TNEP bien o moderadamente diferenciados irsecables o metastásicos. Everolimus ha mostrado un perfil de seguridad aceptable, destacando como principales efectos adversos la estomatitis, anemia e hiperglicemia. La hiperglicemia secundaria a everolimus junto a sus efectos antiproliferativos ha sido utilizada para el control glicémico en pacientes con hiperglicemia refractaria secundaria a insulinoma (9).

La irrupción de nuevas drogas de diana molecular como everolimus y sunitinib (10) ha significado uno de los mayores avances en el manejo sistémico de estos tumores. A pesar de ello, la obtención de respuesta tumoral por RECIST es menor al 10 % con estos fármacos. En un futuro es necesario evaluar su posible combinación con otros agentes antitumorales, así como establecer cuál es la mejor secuencia de tratamiento en cada caso, la posibilidad de reversión de resistencias o la obtención de biomarcadores de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21(9):1794-803. doi: 10.1093/annonc/mdq022.
2. Yao JC, Eisner MP, Leary C, Dagohoy C, Phan A, Rashid A, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3492-500.
3. Meric-Bernstam F, González-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2278-87. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0766.

4. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, et al. Pancreatic endocrine tumors: Expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28(2):245-55. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5988.
5. Teulé A, Casanovas O. Relevance of angiogenesis in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012;7(2):93-8. doi: 10.1007/s11523-012-0217-x.
6. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(1):69-76. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2669.
7. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4311-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7858.
8. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al.; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial. (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
9. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360(2):195-7. doi: 10.1056/NEJMc0806740.
10. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.

Evidencia y experiencia de sunitinib trasladada al tratamiento de primera línea de tumores neuroendocrinos pancreáticos

J. CAPDEVILA CASTILLÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

El manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) avanzados ha sufrido una profunda modificación desde la llegada de las terapias dirigidas en esta población de pacientes. Los pNET se caracterizan por un curso más indolente que la mayoría de los otros tumores sólidos del ser humano; sin embargo, no dejan de ser cánceres que acaban provocando el fallecimiento de los pacientes en un futuro más o menos tardío. Durante años la discusión de cuándo empezar a tratar a los pacientes con pNET metastásicos ha estado presente en todos los foros de discusión, pasando de extremos muy agresivos, contemplando poliquimioterapias o cirugías radicales incluyendo el trasplante hepático, a políticas de seguimiento sin intervención terapéutica. Los criterios de decisión de tratamiento se han ido modificando con el tiempo y, en la actualidad, y a falta de biomarcadores moleculares pronósticos de la enfermedad, se siguen utilizando las variables clínicas para pronosticar la agresividad y el posible curso del tumor e intentar escoger en cada momento el tratamiento más idóneo. Entre estas variables, se incluyen el grado histológico (grados 1, 2 y 3 de la OMS), la secreción hormonal por parte del tumor, la avidez de captar radiofármaco en la gammagrafía de receptores de somatostatina, la carga de enfermedad hepática y la presencia o no de enfermedad extrahepática.

La primera estrategia de tratamiento en pNET avanzados resulta de vital importancia y complejidad al tener que balancear las características de la enfermedad, con la repercusión clínica de la misma y las expectativas tanto de los médicos como de los propios pacientes. En este sentido resulta esencial buscar el equilibrio entre tratamiento eficaz, con un perfil de toxicidad manejable y que permita al paciente mantener la calidad de vida. Estos objetivos resultan más asequibles desde la llegada de las terapias dirigidas para el manejo de esta enfermedad.

El inhibidor multiquinasa sunitinib demostró en un estudio internacional fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que conseguía de forma significativa una reducción del riesgo de progresión tumoral en pacientes con pNET del 58 % (HR: 0,42, $p < 0,001$) (1). Así mismo, en el mismo estudio se demostró con test de calidad de vida que sunitinib era capaz de controlar el crecimiento tumoral con un perfil de toxicidad que no interfería en las actividades de vida diaria. La disponibilidad de opciones terapéuticas en el momento en que se llevó a cabo el estudio obligó a incluir a pacientes politratados que ayudan a interpretar algunos de los resultados del estudio, como la diferencia inicial en supervivencia global, que se compensó posteriormente por el entrecruzamiento de brazos, pero que refleja la efectividad del fármaco para el control tumoral y la reducción del riesgo de muerte (2). El estudio incluyó un 34 % de pacientes tratados en primera línea de terapia sistémica. La experiencia en el estudio fase III y la falta de alternativas comparables en efectividad y seguridad han extendido el uso de sunitinib en primera línea en el manejo de pacientes con pNET avanzados. Múltiples reportes en la literatura han demostrado la efectividad del fármaco en esta población de pacientes, y han ampliado la experiencia tanto en el manejo de la enfermedad como en el del fármaco, en una población de pacientes que en un porcentaje no despreciable recibirán tratamiento durante un periodo prolongado de tiempo, siendo necesario el manejo de la toxicidad a largo plazo (3).

Otro de los puntos interesantes de sunitinib en primera línea de tratamiento en los pacientes con pNET es su actividad antitumoral tanto con criterios de respuesta clásicos (RECIST) como adaptados a terapias dirigidas, como los criterios CHOI. Sunitinib es la terapia dirigida que ha demostrado mayor tasa de respuestas parciales por criterios RECIST en estudios fase III en pNET, alcanzando una probabilidad de reducción tumoral su-

perior al 75 % (entre respuestas completas, parciales y minor) (Tabla I y Fig. 1). Además, debido a su actividad antiangiogénica y la elevada vascularización de los

pNET, se han observado respuestas por criterios CHOI que permiten seleccionar aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta al fármaco (4).

TABLA I
COMPARATIVA DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA ENTRE LOS ESTUDIOS PIVOTALES FASE III EN TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

	Fase III sunitinib (1)	Fase III everolimus (5)	Fase III quimioterapia (6)
Supervivencia libre de progresión	11,4 meses	11 meses	14 meses ^a 18 meses ^b
Supervivencia global	No alcanzada	No alcanzada	2,2 años
Respuestas completas (RECIST)	2.3%	0	0
Respuestas parciales (RECIST)*	7%	5%	45 % ^a 69 % ^b
Estabilizaciones (RECIST)	62,8%	73%	No disponible
Calidad de vida	Preservada	No disponible	No disponible
Primera línea	34%	50%	No disponible
Toxicidad grado 3-4 (> 5 %)	Neutropenia, hipertensión, EDPP, astenia, diarrea	Estomatitis, anemia, hiperglicemia	Vómitos, diarrea, estomatitis, leucopenia, trombopenia, insuficiencia renal

^aCombinación de estreptozocina + 5-fluorouracilo; ^bCombinación de estreptozocina + adriamicina; *: criterios de respuestas RECIST, excepto para el estudio de quimioterapia, que valoraba como respuestas parciales reducciones en niveles de marcador tumoral u hormona sérica, mejoría clínica, cambios en la exploración física, radiografía simple torácica e imagen isotópica hepática en lesiones mayores de 5 cm.

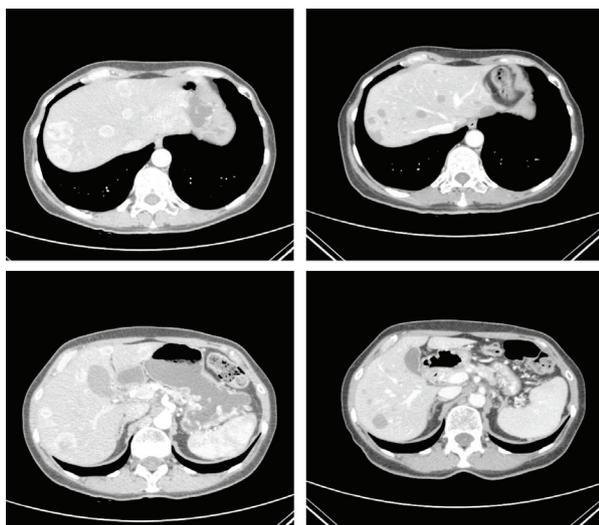


Fig. 1. Ejemplo de respuesta radiológica por criterios RECIST y CHOI en un paciente afecto de tumor neuroendocrino pancreático avanzado tratado con sunitinib en primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
2. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: Sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012;17:1108-13.
3. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in pancreatic neuroendocrine tumor treatment. *N Engl J Med* 2011;364:1872-3; author reply 3-4.
4. Faivre S, Ronot M, Dreyer C, et al. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: The experience of sunitinib. *Target Oncol* 2012;7:127-33.
5. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
6. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.

Avances en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

A. CASADO HERRÁEZ, A. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) surgen del tejido mesenquimal –no epitelial– del tracto digestivo, y más raramente de otros tejidos blandos intraabdominales, como en el omento, mesenterio o retroperitoneo (< 5 % de todos los tumores GIST). Estos últimos son llamados extra-GIST o E-GIST.

La mayoría de estos tumores son casos esporádicos, diagnosticados en personas mayores de 50 años (> 80 %) y constituyen los sarcomas más comunes del trato digestivo, con una incidencia anual en Europa de 10-14 casos por millón de personas, aunque la incidencia podría ser mayor en países como Corea y en el área de Hong-Kong (16-22 por millón y año), con una relativa alta incidencia de E-GIST en Corea (10 %). El potencial maligno de los GIST varía desde lesiones muy pequeñas, con un comportamiento benigno, a sarcomas agresivos (1).

En el pasado los enfermos con GIST avanzado tenían muy mal pronóstico debido a la escasa actividad de los tratamientos de quimioterapia en esta enfermedad, así como las limitaciones en las opciones de cirugía en este contexto. Sin embargo, desde los primeros años de la década pasada se sabe que más del 90 % de estos tumores se caracterizan por mutaciones en los genes que codifican para los receptores con actividad tirosina-quinasa KIT o PDGFR-alfa.

Con la introducción de mesilato de imatinib (Glivec®), un inhibidor oral de la actividad tirosina-quinasa de KIT, PDGFR-alfa, ABL y DDR, la mejoría en la evolución clínica de estos pacientes ha sido muy significativa, alcanzándose medianas de supervivencia global de 4 a 5 años en la enfermedad avanzada. El seguimiento a largo plazo del estudio fase II finlandés-americano B2222 ha demostrado una mediana de tiempo a la progresión de 2 años y una mediana de supervivencia global de alrededor de 5 años (2).

Hoy, basados en los estudios epidemiológicos y en el conocimiento molecular, conocemos que los GIST son un conjunto de enfermedades y algunos de ellos se asocian a síndromes. Por ejemplo, los pocos casos diagnosticados en enfermos por debajo de los 20 años (0,4 %) se asocian frecuentemente a diferentes síndromes, como GIST familiares. Los *GIST familiares* se asocian con mutaciones hereditarias en KIT en los exones 8, 11, 13 o 17, las cuales confieren un riesgo elevado para desarrollar uno o más tumores en el estómago o tracto de intestino delgado. Los enfermos con mutaciones en la línea germinal en el exón 12 del gen PDGFR-alfa presentan un riesgo de presentar GIST y frecuentemente desarrollan pólipos inflamatorios fibroides del estómago e intestino delgado.

Un síndrome raro no heredable es la *tríada de Carney* en el que se asocia GIST, paraganglioma y condromas pulmonares. Se diagnostica en mujeres jóvenes. Estos GIST asociados a la tríada de Carney no muestran mutaciones en KIT ni en PDGFR-alfa, pero muestran pérdida de expresión de la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB) en los estudios de inmunohistoquímica. La causa de esta deficiencia enzimática es desconocida, ya que no se han descrito mutaciones en los genes que codifican para las subunidades de la succinato deshidrogenasa.

El *síndrome de Carney-Stratakis* se caracteriza por la presencia de mutaciones germinales en cualquiera de las subunidades de la succinato deshidrogenasa (genes SDHA, SDHB, SDHC y SDHD), que se acompaña de un riesgo substancial de desarrollar paragangliomas y GIST. Estos pacientes no tienen mutaciones en los genes KIT o PDGFR-alfa, pero en estudios de inmunohistoquímica muestran pérdida de expresión de la subunidad B de la succinato deshidrogenasa, y en algunos casos también en la subunidad A (enfermos con mutaciones en SDHA).

Una proporción de pacientes diagnosticados de *neurofibromatosis tipo 1* (enfermedad de von Recklinghausen) desarrollaran uno o más GIST, principalmente en tubo digestivo delgado. Aunque los tumores son intensamente positivos para KIT, generalmente son negativos para mutaciones en KIT.

Un 10-15 % de los GIST no presentan mutaciones detectables en KIT o PDGFR-alfa. Se trata de un grupo heterogéneo de GIST conocidos como "wild type", algunos de los cuales se acompañan de una mutación que actúa por debajo de los receptores tirosina-quinasa, como BRAF. Los GIST "wild type" incluyen la neurofibromatosis tipo 1, con mutación en el gen NF1, los síndromes de Carney-Stratakis y la tríada de Carney, mutaciones en las subunidades de la succinato deshidrogenasa y mutaciones en la familia RAS.

ENFERMEDAD AVANZADA

Basados en los estudios de eficacia fase II (2) y III (3,4), mesilato de imatinib a dosis de 400 mg es actualmente el tratamiento estándar en primera línea de los GIST avanzados. El tratamiento debe mantenerse indefinidamente o hasta que la enfermedad progrese. Un estudio reciente realizado en Polonia sugiere que los supervivientes a largo plazo se caracterizan por tumores de tamaño más pequeño al comienzo de tratamiento con imatinib, mejores resultados en los tests sanguíneos, un mejor estado general y resección quirúrgica de la enfermedad residual (5). Aunque bien tolerado, el tratamiento a largo plazo con imatinib puede asociarse a varios problemas. En algunos casos minoritarios puede producirse efectos adversos importantes o menores, pero crónicos. El segundo problema es la resistencia a largo plazo, que se presenta con una mediana de tiempo de 18 a 26 meses. Esta resistencia puede ser debida a una reducción en la exposición a imatinib a lo largo del tiempo (6), aunque lo más frecuente es que se deba a la adquisición de una mutación secundaria en el gen KIT. Debe descartarse también la falta de adherencia al tratamiento con imatinib. Es importante tener en cuenta que no se recomiendan interrupciones de tratamiento con imatinib en enfermos que han respondido al mismo, incluso aunque estén en remisión completa (7).

Ante la progresión o fallo a imatinib, un estudio fase III en el que se comparó sunitinib, un inhibidor de varias tirosina-quinasa tales como 50 mg diarios durante cuatro semanas con dos de descanso frente a placebo, resultó en una mediana de tiempo a la progresión de 6,3 meses comparado con solo 1,5 meses comparado con placebo. La SLP y la SG fueron superiores para pacientes con mutaciones en el exón 9 de KIT o en los GIST "wild type" que en los enfermos con mutaciones en el exón 11 de KIT.

La escalada de dosis de imatinib a 600 u 800 mg en algunos casos puede controlar la enfermedad en aquellos pacientes que progresaron a 400 mg de imatinib. En el estudio fase III americano S003 después de la progresión de la enfermedad, 133 pacientes tratados con 400 mg fueron cruzados a 800 mg diarios. De los 117 pacientes evaluables para la respuesta tras el cruce, 3 pacientes (3 %) mostraron una remisión parcial (RP) y 33 pacientes evidenciaron estabilización de su proceso (28 %). La mediana de SLP y de la SG tras el cruce a las dosis más altas fue de 5 y 19 meses respectivamente. En el estudio fase III europeo-australiano-asiático, los pacientes asignados a dosis bajas de Glivec® (400 mg), 143 fueron cruzados a las dosis de 800 mg, de los cuales, 97 fueron evaluables, 65 presentaron enfermedad progresiva, 2 RP y 30 pacientes enfermedad estable.

Se estima que los enfermos que responden o se estabilizan con dosis altas de imatinib, una significativa proporción de pacientes pueden mantenerse libres de progresión a los 2 años de la escalada de dosis (8).

A pesar de los avances conseguidos, solo dos inhibidores de tirosina-quinasa, imatinib y sunitinib han demostrado eficacia clínica en estudios randomizados, y a pesar del desarrollado de otros inhibidores de tirosina-quinasa que han demostrado control de la enfermedad resistente a imatinib y/o a sunitinib en estudios iniciales, hasta ahora ninguna de estas opciones había demostrado beneficio en estudios fase III prospectivos, excepto regorafenib. Regorafenib es un novedoso inhibidor de varias proteína-quinasa, incluyendo las que están involucradas en la angiogénesis tumoral (VEGFR 1-3 y TEK), oncogénesis (KIT, RET, RAF1, BRAF y BRAF v600E) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). En un estudio fase III reciente (estudio GRID), los pacientes que habían progresado a imatinib o eran intolerantes a imatinib y que habían también progresado a sunitinib, regorafenib fue efectivo y relativamente bien tolerado. Los pacientes tratados con regorafenib tuvieron una mediana de SLP de 4,8 meses en comparación con 0,9 meses en aquellos que recibieron placebo (HR 0,27, IC95 % 0,18-0,39, $p \leq 0,001$) (9). Otros agentes tales como masitinib están en estudios fase II actualmente en marcha.

La reintroducción de imatinib se ha recomendado en diferentes guías con el objeto de retrasar la progresión de la enfermedad y paliar la enfermedad y los síntomas actuando sobre los clones que aún puedan retener sensibilidad a la inhibición con imatinib. Un pequeño estudio randomizado fase III (estudio RIGHT) con 85 pacientes, que al menos habían sido previamente tratados con imatinib y sunitinib de manera secuencial, fueron asignados a imatinib 400 mg o placebo.

Los enfermos debían de haber presentado beneficio clínico con la primera terapia con imatinib, es decir, se descartaron los pacientes que presentaron resistencia primaria a imatinib. El estudio fue diseñado con un plan

de revisión externa radiológico realizado en el instituto Dana Farber y en la "Harvard Medical School" de Boston. Cuarenta y un enfermos recibieron imatinib y 40 pacientes placebo. Tras una mediana de seguimiento de 5,2 meses, la mediana de SLP para los enfermos tratados con imatinib fue de 1,9 meses en comparación con 0,9 meses con placebo (HR 0,46, IC95 % 0,27-0,78, $p = 0,005$). Treinta y siete pacientes tratados con placebo fueron cruzados a tratamiento con imatinib. Por tanto en enfermos con GIST ya tratados con las tirosina-quinasa estándar, la enfermedad aún contiene clones que son sensibles a imatinib, consiguiendo enlentecer, aunque no detener, la evolución de la enfermedad. Parece también razonable valorar en un futuro para los estudios randomizados con nuevos agentes en enfermos con GIST ya resistente, tratado con los inhibidores de tirosina-quinasa estándar, que se comparen con imatinib y no con placebo (10).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Imatinib es el único tratamiento que ha sido evaluado en el contexto adyuvante, con resultados disponibles de dos ensayos randomizados ya publicados y un tercer estudio comunicado en forma de abstract.

El estudio americano llevado a cabo por el grupo ACOSOG (estudio Z9001), fue el primer estudio fase III, diseñado en el año 2000 y abierto para la entrada de pacientes. En julio de 2002, se evaluaron 713 pacientes que habían sido sometidos a cirugía. Los pacientes fueron tratados con imatinib 400 mg diarios o placebo por un año, y eran elegibles si la tumoración tenía al menos 3 cm de diámetro mayor y era positiva para KIT en la inmunohistoquímica. Su diseño estadístico fue revisado y modificado el objetivo principal del estudio, que inicialmente fue la SG, para adaptarlo a SLR como objetivo primario del estudio. Con una mediana de seguimiento de 19,7 meses, imatinib mejoró significativamente la tasa de SLR en comparación con placebo (98 vs. 83 %), HR 0,35, IC95 % 0,22-0,53, $p < 0,0001$ (11).

El estudio SSGXVIII/AIO llevado a cabo por los grupos escandinavo (SSG) y alemán (AIO), en el que se incluyeron 400 pacientes con bien una alta tasa de probabilidad de recurrencia de acuerdo a la clasificación modificada NIH, tales como diámetro mayor del tumor mayor de 10 cm, tasa mitótica mayor de 10 por 50 campos de gran aumento, tumor mayor de 5 cm y tasa mitótica mayor de 5 por 50 campos de gran aumento y ruptura tumoral antes de la cirugía o durante la cirugía. Inicialmente, hasta octubre de 2006, se permitió la entrada de pacientes con enfermedad avanzada y libres de enfermedad macroscópica tras la cirugía, pero una enmienda posterior excluyó la entrada de tales pacientes. Los enfermos fueron asignados a 400 mg diarios de imatinib bien por 12 meses o por 36 meses (3 años).

El objetivo principal fue la SLR. Muchos pacientes (20 %) tuvieron ruptura tumoral. Con una mediana de seguimiento de 54 meses, cuando el número de los eventos pre-planeados se había acumulado y se analizó el objetivo principal del estudio, los enfermos asignados a 3 años presentó una SLR a los 5 años de 65,6 % comparado con 47,9 % en el grupo asignado a un año de tratamiento (HR 0,46, IC95 % 0,32-0,65, $p < 0,0001$). La SG que fue un objetivo secundario del estudio, aunque el estudio no tenía suficiente poder estadístico para un análisis de la SG, pero su análisis también favoreció al grupo que recibió 3 años de tratamiento (92,0 vs. 81,7 %, HR 0,45, IC95 % 0,22-0,89, $p = 0,019$). En este estudio, se detectaron mutaciones en KIT o PDGFR-alfa en 333 pacientes de los 366 tumores en los que se dispuso de muestra para estudio mutacional (12).

El grupo de sarcomas de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) puso en marcha un estudio, el EORTC 62024 (NCT00103168) en el que se comparan dos años de imatinib a dosis de 400 mg diarios frente a observación en una población de pacientes de medio y alto riesgo de recurrencia. El objetivo primario inicial fue la SG. Los objetivos secundarios fueron SLR, perfil de seguridad de imatinib. Se incluyeron el siguiente perfil de pacientes GIST KIT positivo con resección R0 o R1:

- Alto riesgo:
 - Tumores > 10 cm de diámetro.
 - Índice mitótico > 10/50 campos de gran aumento (HPF) o
 - Tumores > 5 cm + índice mitótico > 5/50 HPF.
- Riesgo intermedio:
 - Tumores < 5 cm + índice mitótico 6-10/50 HPF o
 - Tumores > 5-10 cm + índice mitótico < 5/50 HPF.

Teniendo en cuenta la mejoría en el pronóstico de los enfermos con GIST avanzados, en 2009 el comité independiente director del estudio autorizó un cambio en el objetivo principal del estudio, cambiando la SG por el concepto de "imatinib failure-free survival" (IFS). Este concepto refleja el momento en el que una tirosina-quinasa diferente es iniciada, es decir, mide la supervivencia libre de cualquier fracaso al primer inhibidor de tirosina-quinasa empleada con el objeto de incorporar el concepto de resistencia secundaria. Los primeros resultados fueron presentados en mayo de 2013 con 908 pacientes randomizados, con una mediana de seguimiento de 4,7 años, están en línea con estudios previos, confirmando que imatinib prolonga el tiempo a la recurrencia, pero no se evidenció una diferencia en el tiempo a fallo a imatinib una vez que los pacientes habían recaído (13).

La mayoría de los pacientes toleran bien la terapia adyuvante con imatinib y la mayoría de los efectos adversos son leves o moderados, grados 1 o 2. El efecto del imatinib sobre la SG ha sido positivo en el estudio escandinavo-alemán, pero esta ventaja esta basada en un

número limitado de eventos y por tanto sugiere confirmación. Con relación al estudio mutacional, conviene tener en cuenta las siguientes consideraciones (14):

—El estudio mutacional no ha sido incluido en los diferentes sistemas de estratificación de riesgo pero proporciona una valiosa información pronóstica.

—Actualmente existen datos insuficientes para tomar decisiones basados en los datos mutacionales.

—Mutaciones que confieren resistencia primaria a Imatinib (p. ej., PDGFRA D842V) se considera que no se benefician de un tratamiento adyuvante con imatinib.

—Se recomiendan individualizar la decisión de terapia adyuvante en los pacientes KIT y PDGFRA “wild type”.

Para establecer el pronóstico de los pacientes, se utilizan esquemas de estratificación de riesgo como la NIH (“National Institute of Health” en EE. UU.) que incluyen la tasa de mitosis por 50 campos de gran aumento, el tamaño tumoral, pero no la localización, este último parámetro reconocido en la clasificación del instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de EE. UU. (AFIP). La

clasificación NIH fue modificada en base a una revisión de la literatura y sobre la clasificación AFIP (15). Además del índice mitótico, tamaño tumoral u localización, en la clasificación NIH modificada e incluye la ruptura tumoral como riesgo de estratificación. Esta clasificación modificada ha sido validada y su ventaja fundamental es que los grupos considerados de muy bajo riesgo, bajo riesgo, y riesgo moderado tienen un buen pronóstico en general y similar evolución clínica, dejando la categoría de alto riesgo como los únicos grupos en los que considerar tratamiento adyuvante (Tabla I). Además de estos esquemas de categorías de riesgo se han desarrollado nomogramas y mapas pronóstico (“prognostic heat maps”) (14,15). Los mapas pueden ser algo más precisos en las estimaciones de riesgo a los 10 años y pueden ser aplicados a todos los casos de GIST incluyendo los E-GIST.

Los datos de los tres estudios de adyuvancia sugieren que tratamiento durante 3 años de imatinib es una terapia razonable cuando el riesgo de recidiva es significativo y el enfermo padece un tumor GIST con una mutación sensible a imatinib (14).

TABLA I
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO

	<i>Riesgo muy bajo</i>	<i>Riesgo bajo</i>	<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Riesgo alto</i>
<i>NIH consensus criteria¹</i>	< 2 cm y < 5 índice mitótico	2 a 5 cm y < 5 índice mitótico	5 a 10 cm y < 5 índice mitótico o < 5 cm y 6 a 10 índice mitótico	> 5 cm y > 5 índice mitótico o > 10 cm y cualquier índice mitótico o cualquier tamaño y > 10 índice mitótico
<i>M-L/AFIP classification system²</i>	≤ 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 2 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico; ≤ 2 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 2 cm y ≤ 5 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 10 cm y ≤ 5 índice mitótico; > 2 cm y ≤ 5 cm, y > 5 índice mitótico Intestinal: > 5 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 5 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 10 cm o > 5 índice mitótico
<i>Modified NIH consensus classification³</i>	Todos: < 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Todos: 2,1 a 5 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: 2,1 a 5 cm y > 5 índice mitótico o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico Todos: < 5 cm y 6-10 índice mitótico	Todos: rotura tumor o > 10 cm, o > 10 índice mitótico, o > 5 cm y > 5 índice mitótico No gástrico: 2,1-5 cm y > 5 índice mitótico, o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico

BIBLIOGRAFÍA

1. Joensuu H, Hohenberg P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumours. *Lancet* 2013;Apr23. pii: S0140-6736 (13) 60106-3. Doi: 10.1016/S0140-6736 (13) 60106-3.
2. Blanke CD, DemetriGD, von Meheren M, et al. Long-term

results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-5.

3. Verweij J, Casali P, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *The Lancet* 2004;364:1127-34.

4. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing Imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-32.
5. Rutkowski P, Andrzejuk J, Bylina E, et al. What are the current outcome of advanced gastrointestinal stromal tumours: Who are the long-term survivors treated initially with Imatinib? *Med Oncol* (2013) 30:765 Doi. 10.1007/s12032-013-0765-7.
6. Eechoute K, Fransson MN, De Giorgi U, et al. Correlation between imatinib trough levels and clinical benefit in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Results of a prospective population pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2012;29(15s): 10014 (abstract).
7. Blay JY, Pérol D, Le Cesne. Imatinib rechallenge in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2012;23:1659-65.
8. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:168-76.
9. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of Imatinib and Sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295-302.
10. Kang YK, Ryu MJ, Yoo C, et al. Resumption of Imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib and sunitinib (RIGHT): A randomized placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1175-82.
11. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
12. Joensuu H, Eriksson M, Sundby K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumors. A randomized trial. *JAMA* 2012;307(12):1265-72.
13. Casali P. Imatinib failure-free survival in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib: The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (Supl. 15S):632 s (abstract 10500).
14. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. Risk assessment and adjuvant therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:889-904.
15. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of gastrointestinal stromal tumors recurrence after surgery: An analysis based on pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13(3):265-74.

Avances en el tratamiento de tumores neuroendocrinos: resultados del estudio CLARINET

J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los análogos de somatostatina han constituido durante muchos años el tratamiento de elección de los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados secretores de péptidos que dan origen a un síndrome hormonal característico de cada tipo de péptido secretado. Su unión a los receptores de somatostatina, que incluyen una familia de 5 receptores (SST1-SST5), bloquea la secreción hormonal de los gránulos de secreción mediada por la activación de dichos receptores a través de la adenilato-ciclasa.

Desde el inicio de la terapia antisecretora se habían comunicado casos esporádicos de inhibición del crecimiento tumoral con estos fármacos, aunque no ha sido hasta recientemente cuando se ha descubierto que estos receptores se hallan también implicados en el crecimiento tumoral mediante la inhibición de vías de proliferación PI3K-AKT, RAF-MEK-ERK y la activación de la vía de las caspasas favoreciendo la apoptosis de la célula tumoral. Los análogos de somatostatina bloquean fundamentalmente los receptores SST2 y SST5 que están presentes entre el 50-95 % de los TNE, con ligeras variaciones en función de la localización y el subtipo de TNE.

Desde el punto de vista clínico, un análisis retrospectivo de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) norteamericano ha puesto de manifiesto una clara diferencia en supervivencia de los pacientes con TNE bien y moderadamente diferenciados, tras la entrada en el arsenal terapéutico de los análogos de somatostatina como terapia antisecretora (1). El efecto antiproliferativo se manifiesta fundamentalmente como una estabilización de la enfermedad siguiendo los criterios RECIST, con tasas de remisiones parciales que no llegan al 10 %, tanto si los pacientes inician la terapia con análogos con el tumor estable, como en progresión en los últimos 6-12 meses (2). En España, el efecto antiproliferativo de la Somatulina Autogel ha sido estudiado por el grupo TTD en

un ensayo fase II en 30 pacientes afectos de TNE bien y moderadamente diferenciados en progresión en los últimos 6 meses, no resecales, de los que el 63 % eran funcionantes. La tasa de respuestas fue del 4 %, con enfermedad estable en el 89 % de los pacientes y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 12,9 meses (3).

El estudio CLARINET, es hasta el momento el único estudio fase III llevado a cabo con Somatulina Autogel para evaluar el impacto en supervivencia libre de progresión de la administración subcutánea profunda de este fármaco en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos bien o moderadamente diferenciados (con $Ki\ 67 \leq 10\ %$), en progresión en los últimos 6 meses y no subsidiarios de tratamiento quirúrgico. La dosis empleada fue de 120 mg s.c. cada 28 días. Se randomizaron 204 pacientes 1:1 a Somatulina Autogel 120 mg/28 días *versus* placebo. Las características basales pronósticas estaban bien balanceadas en función de tratamiento previo y progresión tumoral. El objetivo principal del estudio (porcentaje de pacientes libres de progresión a 2 años) fue significativamente superior con Somatulina Autogel que con placebo (62 *vs.* 22 %, $p = 0,0002$, HR 0,47). La mediana de SLP fue de 18 meses en la rama placebo y no se ha alcanzado aún en los tratados con Somatulina Autogel. Los análisis de subgrupos muestran que tanto los de origen pancreático como los intestinales se beneficiaron del tratamiento con Somatulina Autogel, si bien el efecto es mayor en los TNE de origen intestinal que además fueron de mejor pronóstico. Igualmente, Somatulina Autogel fue eficaz tanto en los pacientes con afectación hepática $\leq 25\ %$ como en aquellos con afectación hepática $> 25\ %$, si bien el beneficio es ligeramente superior en los que presentaban menor carga tumoral hepática. Por último, el tratamiento benefició de forma similar tanto a los tumores bien

diferenciados como a los moderadamente diferenciados con Ki-67 \leq 10%. En el momento de este análisis no hay diferencias en la supervivencia global, si bien más del 80 % de los pacientes están vivos. La tolerancia al tratamiento fue excelente, siendo diarrea y dolor abdominal los principales efectos adversos, generalmente leves-moderados. Se presentó colestiasis en el 10 % de los pacientes tratados con Somatulina Autogel (4). Los autores concluyen que Somatulina Autogel presenta definitivamente un efecto antiproliferativo que se traduce en un incremento sustancial de la SLP y que, por tanto, debe ser incluido como fármaco antiproliferativo en los algoritmos de decisión terapéutica de los TNE gastroenteropancreáticos bien o moderadamente diferenciados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after «carcinoid»: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72 .
2. Strosberg K, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2963-70.
3. Martin-Richard M, Massuti B, Pineda E, et al. Antiproliferative effect of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: A Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013;13:427.
4. Caplin M, Ruzsniwski PH, Pavel M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with enteropancreatic neuroendocrine tumours (CLARINET). 17th ECCO European Congress Amsterdam; *EJC* 2013;49(3).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. ZYTIGA 250 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido contiene 187 mg de lactosa y 6,8 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido. Comprimidos ovalados blancos o casi blancos, grabados con AA250 en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** ZYTIGA está indicado con prednisona o prednisolona para: a) el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver sección 5.1). b) el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología.** La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado Forma de administración). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones 4.5 y 5.2). ZYTIGA se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver sección 4.4). En los pacientes con hipotensión preexistente o en aquellos que desarrollan hipotensión durante el tratamiento con ZYTIGA, se debe considerar el manejo e nivel de potasio del paciente e 4,0 mEq. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades Grado 3 o 4, incluyendo hipertensión, hipotensión, edema y otros toxicidades no relacionados con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ZYTIGA no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. Si se olvida una dosis diaria de ZYTIGA, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales. **Hepatotoxicidad.** En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver sección 4.4). Una vez que los niveles de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. **Insuficiencia cardíaca.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia cardíaca leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia cardíaca moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una única dosis oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver sección 5.2). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZYTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes. **Forma de administración.** ZYTIGA se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. **3.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.6). - Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2)). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Hipertensión, hipotensión, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides. ZYTIGA puede causar hipertensión, hipotensión y retención de líquidos (ver sección 4.8) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección 5.1). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipotensión (p.ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave. ZYTIGA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con ZYTIGA excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca <50%. En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otros arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o IV de la NYHA (en el estudio 302) (ver secciones 4.8 y 5.1). Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historia de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con ZYTIGA, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipotensión y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender el tratamiento con ZYTIGA si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver sección 4.2). **Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática.** En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección 4.8). Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que los niveles de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver sección 4.2). Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomatología fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ZYTIGA en esta población. No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZYTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). **Retirada de corticosteroideos y respuesta a situaciones de estrés.** Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con ZYTIGA después de retirar los corticosteroideos, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba). En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroideos antes, durante y después de la situación estresante. **Densidad ósea.** En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de ZYTIGA en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto. Uso previo de ketonazolam.

En pacientes previamente tratados con ketonazolam para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de frecuencia. **Hiperuricemia.** El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperuricemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de ZYTIGA con quimioterapia citotóxica (ver sección 5.1). **Intolerancia a los excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lacto o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **Posibles riesgos.** En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con ZYTIGA. **Efectos sobre el músculo esquelético.** Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con ZYTIGA. Algunos pacientes tuvieron rabdomiolisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con ZYTIGA. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiolisis. **Interacciones con otros medicamentos.** Debido al riesgo de disminución de la exposición a ZYTIGA, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica (ver sección 4.5). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ZYTIGA cuando se administra con alimentos. ZYTIGA no se debe tomar con alimentos (ver secciones 4.2 y 5.2). En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₀₋₁₂ del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%. Se recomienda precaución cuando se administre ZYTIGA conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxycodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). Según los datos obtenidos *in vitro*, ZYTIGA es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen palitaxel y reglatinida. No hay datos clínicos sobre el uso de ZYTIGA con fármacos que son sustratos del CYP2C8. En un estudio clínico de interacción farmacológica en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1000 mg, el AUC₀₋₁₂ plasmático medio de abiraterona se redujo un 55%. Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica. En un estudio clínico donde se diferenció inducción de inhibición en interacción farmacológica en sujetos sanos, la co-administración con ketonazolam, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** No hay datos relativos al uso de ZYTIGA en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Anticoncepción en hombres y mujeres. Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **Embarazo.** ZYTIGA no se debe utilizar en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver secciones 4.3 y 5.3). **Lactancia.** ZYTIGA no está indicado en mujeres. Fertilidad. La abiraterona afectó a la fertilidad de ratos macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ZYTIGA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipotensión, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica. ZYTIGA puede causar hipertensión, hipotensión y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con ZYTIGA que en los que recibieron placebo: hipotensión 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con ZYTIGA, se observó hipertensión Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver sección 4.4). **Resumen tabulado de reacciones adversas.** En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ZYTIGA a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (e 1/10); frecuentes (e 1/100 a <1/10); poco frecuentes (e 1/1.000 a <1/100); raras (e 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización	
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipotensión frecuentes: hiperglicemia
Trastornos cardíacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica**
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

*La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección. **Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica. *Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

En los pacientes tratados con ZYTIGA se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3% hipotensión; 2% de infecciones urinarias; elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartato aminotransferasa, y fracturas; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1% en cada caso. En <1% de los pacientes se observó hiperglicemia Grado 3 de CTCAE (versión 3.0) y angina de pecho. En <1% de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipotensión, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas. **Descripción de algunas reacciones adversas. Reacciones cardiovasculares.** En ambos ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca <50%. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en

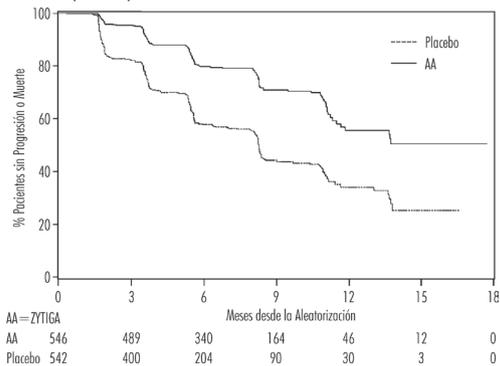
los estudios de fase III en los pacientes tratados con ZYTIGA frente a los tratados con placebo fue: hipertensión 14,5% frente al 10,5%, fibrilación auricular 3,4% frente al 3,4%, taquicardia 2,8% frente al 1,7%, angina de pecho 1,9% frente al 0,9%, insuficiencia cardíaca 1,9% frente al 0,6% y arritmia 1,1% frente al 0,4%. **Hepatotoxicidad.** Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total en pacientes tratados con ZYTIGA. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST >5 x LSN o incremento de bilirrubina >1,5 x LSN) en aproximadamente el 4% de los pacientes que recibieron ZYTIGA, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico 301, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron >5 x LSN, o la bilirrubina se elevó >3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con ZYTIGA. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver sección 4.4). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada de ZYTIGA, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 o 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con ZYTIGA. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metastasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA). Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST en el 1,7% y el 1,3% de los pacientes tratados con ZYTIGA y en el 0,2% y el 0% de los tratados con placebo, respectivamente. No se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad. En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 301, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST e 2,5 x LSN en ausencia de metastasis hepáticas y >5 x LSN en presencia de metastasis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metastasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST e 2,5 x LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidas en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaron y retornaron a los valores basales del paciente (ver sección 4.2). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST >20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** La experiencia de sobredosis con ZYTIGA en humanos es limitada. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de los síntomas, hipotensión y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03. **Mecanismo de acción.** El acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-lasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver sección 4.4). El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con ZYTIGA reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía). **Efectos farmacodinámicos.** ZYTIGA reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38% de los pacientes tratados con ZYTIGA, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50% respecto a los valores basales del PSA. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia quedó demostrada en dos ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 301 y 302), realizados en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido acetato; mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente acetato. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o a habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró ZYTIGA a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo o prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en ambos estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio. **Estudio 302** (pacientes que no habían recibido quimioterapia). El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3. En el estudio 302, (n=1.088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con ZYTIGA más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona. El número de pacientes tratados con ZYTIGA por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otros razas (1,1%). El estado funcional ECOG era 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% de los pacientes tenían solo metastasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metastasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metastasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metastasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLRP). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opioides para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en e 1 punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada. La supervivencia libre de progresión radiológica se evaluó mediante el uso de estudios de imagen sucesionales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLRP se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica. En el momento del análisis previsto de la SLRP había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con ZYTIGA y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLRP entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLRP)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLRP en meses (IC del 95%)	No alcanzó (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor p*		<0,0001
Hazard ratio** (IC del 95%)		0,425 (0,347; 0,522)

NE = No Estimado. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 a 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



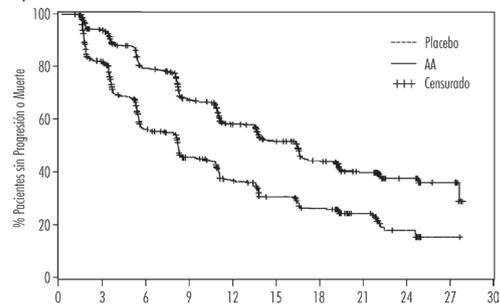
No obstante, se continuó con la recogida de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 3 y en la Figura 2 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento. Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50%) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62%) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95%: 0,451; 0,623, p<0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Tabla 3: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (en el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG - revisión del investigador)



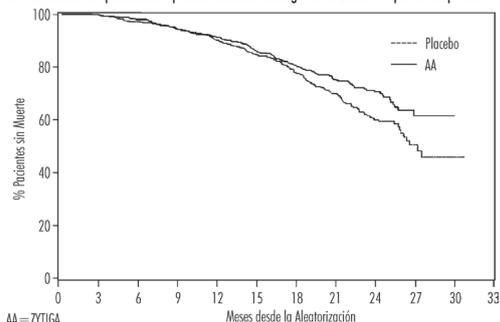
Se llevó a cabo el análisis planeado de la supervivencia global tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado. El 27% (147 de 546) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 34% (186 de 542) de los tratados con placebo, habían fallecido. La supervivencia global fue más prolongada con ZYTIGA que con el placebo, con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR=0,752; IC del 95%: 0,606; 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor pre-especificado para la significación estadística (ver Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4: Estudio 302: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Supervivencia global		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	No alcanzada (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	

NE=No Estimada. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.

Figura 3: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZYTIGA frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación: Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2: La mediana del tiempo hasta la progresión del

PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR=0,488; IC del 95%: [0,420; 0,568], p<0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con ZYTIGA (HR=0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de ZYTIGA que en el grupo placebo (62% frente al 24%; p<0,0001). En los sujetos con enfermedad de tejidos blandos medible, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con ZYTIGA. Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor del cáncer de próstata no se alcanzó en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 23,7 meses en los que recibieron placebo (HR=0,686; IC del 95%: [0,566; 0,833], p=0,0001). Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica: La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica fue de 25,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 16,8 meses en los tratados con placebo (HR=0,580; IC del 95%: [0,487; 0,691], p<0,0001). Tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en e 1 punto: La mediana del tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en e 1 punto fue de 12,3 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,821; IC del 95%: [0,714; 0,943], p=0,0053). Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con ZYTIGA. Respuesta objetiva: la respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios RECIST (el tamaño basal de los ganglios linfáticos debía ser < 2 cm para que se considerara una lesión diana). La proporción de sujetos con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva fue del 36% en el grupo de ZYTIGA y del 16% en el grupo placebo (p<0,0001). Dolor: el tratamiento con ZYTIGA redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad media del dolor en un 18% en comparación con el placebo (p=0,0490). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de ZYTIGA y de 18,4 meses en el grupo placebo. Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con ZYTIGA disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo (p=0,0028). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de ZYTIGA y de 8,3 meses en el grupo placebo. Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa): En el estudio 301 participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a este quimioterápico podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25% con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global. La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con ZYTIGA por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2%), 28 de raza negra (3,5%), 11 asiáticos (1,4%) y 14 de otras razas (1,8%). El 11% de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70% presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70% habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30% habían recibido dos. El 11% de los pacientes tratados con ZYTIGA presentaban metástasis hepáticas. En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42% (333 de 797) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ZYTIGA se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 5).

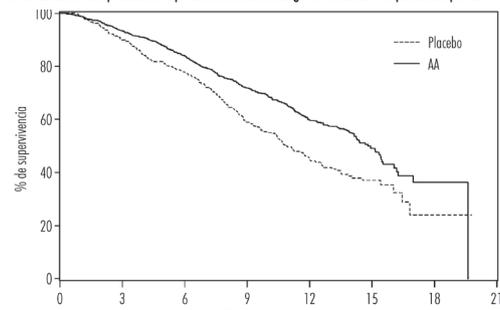
Tabla 5: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
valor p*	<0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

*El valor-p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica). ^bEl hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ZYTIGA seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura 4).

Figura 4: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ZYTIGA (ver Figura 5).

Figura 5: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%

Variable	Subgrupo	Mediana (meses)	AA	Placebo	HR	(IC del 95%)	N
ECOG basal	TODOS	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195	
	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068	
	2	7,3	7	0,81	(0,53; 1,24)	127	
BPI basal	<4	16,2	13	0,64	(0,50; 0,82)	659	
	>4	12,6	8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536	
	Nº de esquemas previos de quimioterapia	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
Tipo de progresión	2	14	10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362	
	PSA solo	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363	
Enfermedad visceral en el momento de la inclusión	Radiológica	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832	
	SI	12,6	8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353	
	NO	15,4	11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842	

AA = ZYTIGA; BPI = Cuestionario de dolor abreviado; IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; NE = no evaluable.

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ZYTIGA y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesari-

os para los distintos análisis tal y como se describe a continuación. Los pacientes tratados con ZYTIGA obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción e 50% con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38% frente al 10%, p<0,0001. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR=0,580; IC del 95%: [0,462; 0,728], p<0,0001). La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR=0,673; IC del 95%: [0,585; 0,776], p<0,0001). Dolor: La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de ZYTIGA que en el grupo de placebo (44% frente al 27%, p=0,0002). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30% con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en los últimos 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal e 4 y con el menor dolor puntuación del dolor posterior a la basal (N=512). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZYTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 38%) y 18 meses (35% frente al 46%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal e 30% en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento e 30% en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de ZYTIGA y de 4,7 meses en el grupo placebo. **acontecimientos óseos.** Un menor porcentaje de pacientes del grupo de ZYTIGA presentaron acontecimientos relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 40%) y 18 meses (35% frente al 40%). El tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de ZYTIGA que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acontecimiento óseo se definió como una fractura traumática, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea. **Publicación pediátrica.** La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ZYTIGA en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de próstata avanzado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Tras la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y del acetato de abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (ver sección 5.1). **Adsorción.** Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona. La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C_{max}) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de los alimentos, la administración de ZYTIGA con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, ZYTIGA no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por la menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección 4.2). **Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. **Biotransformación.** Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92%) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de abirateroles y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43% de la radiactividad total. **Eliminación.** La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente). **Pacientes con insuficiencia hepática.** La farmacocinética del acetato de abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11% y un 260% en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 4.4). ZYTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). **Pacientes con insuficiencia renal.** Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, la glándula suprarrenal, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron total o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un periodo de recuperación de 4 semanas. En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona. En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, acetato de abiraterona afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien acetato de abiraterona no fue teratogénico. En estos estudios de toxicidad para la fertilidad y desarrollo realizados en ratas, todos los efectos estuvieron relacionados con la actividad farmacológica de abiraterona. Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de toxicidad en ratas no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rush2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de rata. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en ratas hembras. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina. Croscarmellose sódica. Lactosa monohidrato. Estereato de magnesio. Povidona (K29/K32). Sílice coloidal anhidra. Lauril sulfato de sodio. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contienen 120 comprimidos. Cada envase contiene un frasco. **Presentaciones y precios.** PVL: 3.400,00 €; PVP: 3.455,91 €; PVP IVA: 3.594,15 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Debido a su mecanismo de acción, ZYTIGA puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular ZYTIGA sin protección, p.ej., guantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/714/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 05 Septiembre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 11/2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **11. Nueva indicación está pendiente de decisión administrativa sobre el reembolso y el precio.**



En cáncer de próstata

ANDRÓGENO

Está en **tus manos**



ZYTIGA® es un inhibidor selectivo de la biosíntesis de andrógenos que bloquea de manera potente e irreversible el CYP17¹ actuando sobre las 3 fuentes de producción²

- **ZYTIGA® aumenta la supervivencia global de los pacientes con CPRCm¹**
- **ZYTIGA® mejora la calidad de vida de los pacientes²⁻⁴**
- **ZYTIGA® presenta un perfil de seguridad similar a placebo^{*#1}**

* Para mayor información ver apartado 4.8. de la ficha técnica. # En la población estudiada en el ensayo de registro COU-AA-301

Bibliografía: 1. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-92. 2. De Bono JS, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (21): 1995-2005. 3. Harland S, et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. 4. Sternberg CN. Fatigue Improvement/Reduction With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-Docetaxel: Results From the COU-AA-301 Phase 3 Study.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

