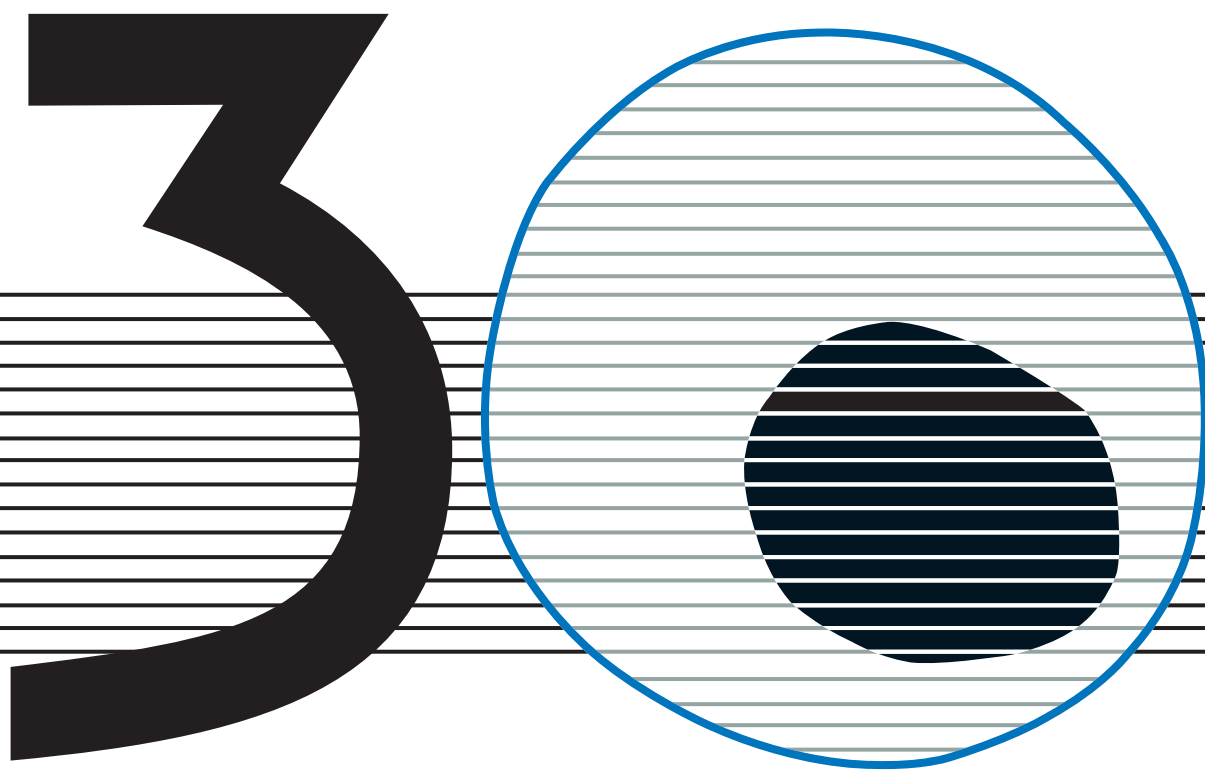


revisiones en

CÁNCER

XIX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 31, SUPL. 1, 2017



A graphic design featuring a large, bold, black number '3' on the left and a large, blue-outlined number '0' on the right. The '0' contains a smaller, solid black circle with horizontal white lines. The entire graphic is set against a background of horizontal black lines. Below the graphic, a thin blue horizontal line is followed by the letters 'A', 'Ñ', 'O', and 'S' in a black, sans-serif font.

A Ñ O S

revisiones en

CÁNCER

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 2017. 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

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 31

SUPL. 1

Evolución del sunitinib en la primera línea de tratamiento de cáncer renal. Esquemas negativos N. Laínez Milagro (Pamplona)	1
Subgrupos de pacientes y poblaciones especiales E. Gallardo Díaz (Barcelona)	4
Axitinib: optimizando el tratamiento de segunda línea del cáncer renal G. de Velasco Oria de Rueda (Madrid)	7
El futuro en el tratamiento del cáncer renal E. Grande Pulido (Madrid)	9
¿Por qué es importante el diagnóstico precoz del CPRCM? Herramientas para el abordaje temprano A. Pinto Marín (Madrid)	12
Enzalutamida en este contexto (CPRC), ¿cuáles son los pacientes? J. Puente Vázquez (Madrid)	14
Tratamiento precoz con enzalutamida en el carcinoma de próstata metastásico en progresión con niveles de castración de testosterona. ¿Es eficaz comenzar antes? P. Maroto Rey (Barcelona)	16

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). 5 años de experiencia con acetato de abiraterona: del ensayo a la práctica clínica B. Mellado González (Barcelona)	18
¿Cómo abordar al paciente anciano en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprcm)? A. González del Alba Baamonde (Palma de Mallorca)	21
¿Qué aporta Prosigna en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama? A. Prat Aparicio (Barcelona)	23
Epigenética: plataforma para el cáncer de origen desconocido (cod). EPICUP. C. Balaña Quintero (Barcelona)	26
Cabozantinib en el tratamiento del carcinoma renal metastásico. Posicionamiento terapéutico. P. Maroto Rey (Barcelona)	29
Papel de la quimioterapia en la secuenciación del cáncer de próstata J. Puente Vázquez (Madrid)	31
Radio 223 y aumento de la supervivencia en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprcm). ¿Cómo, cuándo y para quién? P. Borrega García (Cáceres)	34
Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga I.J. Durán Martínez (Sevilla)	36
De la teoría a la práctica: datos de pazopanib en la vida real B. Pérez Valderrama (Sevilla)	39
Segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): nivolumab R. García Campelo (A Coruña)	43
Controversias del papel de Nivolumab en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): monoterapia y/o tratamiento combinado J. Corral Jaime (Sevilla)	45
El valor de la selección de pacientes en nscl: tratamiento de segunda línea en pacientes pd-11 positivo J. de Castro Carpeño (Madrid)	48
Inhibición de la angiogénesis: alternativa actual tras 1ª línea de quimioterapia D. Isla Casado (Zaragoza)	50
Necitumumab y avances en el tratamiento de 1ª línea de cáncer de pulmón escamoso E. Esteban González (Oviedo)	52
ALK y ROS en Cáncer de Pulmón no microcítico: presente y futuro J. Corral Jaime (Sevilla)	55
Cambio de paradigma en el EGFR mutado: desde las primeras mutaciones a las de resistencia E. Felip Font (Barcelona)	58
Posicionamiento de Panitumumab en las nuevas guías del cáncer colorrectal metastásico E. González Flores (Granada)	59
Revisión datos de panitumumab en función de la localización del tumor C. pericay Pajume (Barcelona)	62

Impacto de la Primera Línea en el tratamiento de 2ª línea: nuevas experiencias M. Salgado Fernández (Orense)	65
Largos supervivientes con aflibercept T. Macarulla Mercadé (Barcelona)	68
La importancia de la tasa de respuestas en la segunda línea C. Guillén Ponce (Madrid)	69
Trabectedina ¿cuándo y a quién? A. López Pausa (Barcelona)	71
Nuevos retos para el oncólogo médico: innovación en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (SPB) C. Valverde Morales (Barcelona)	74
Largos supervivientes y terapias dirigidas en melanoma avanzado E. Espinosa Arranz (Madrid)	77
Tratamiento del melanoma avanzado con Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametinib) I. Márquez Rodas (Madrid)	78
Implementación de las recomendaciones sobre tratamiento de dolor irruptivo: estudio CONOCE I. Márquez Rodas (Madrid)	80
Nueva alternativa terapéutica para combatir el estreñimiento inducido por opioides M. Cobo Dols (Málaga)	82
Riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas de los fármacos oncológicos A. J. Muñoz Martín (Madrid)	87
Segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (cpcnp) pd-11 positivo: mayor supervivencia vs. Docetaxel M. Majem Tarruella (Barcelona)	93
La inmunoterapia como cambio de paradigma E. Felip Font (Barcelona)	95
Abordaje integral del cpcnp: planteamiento actual y perspectivas futuras. Inhibidores de alk: progresos terapéuticos J. Castro Carpeño (Madrid)	96
Cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Optimizando la secuenciación E. Ciruelos Gil (Madrid)	98
Datos en vida real. Una visión más completa de la patología J. Albanell Mestres (Barcelona)	100
Olaparib: primer inhibidor de PARP A. Oaknin Benzaquen (Barcelona)	102
Quimioterapia de elección tras hormonoterapia en cáncer de mama metastásico S. López-Tarruella Cobo (Madrid)	105
Tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de mama tipo luminal I. Álvarez López (Donostia)	107

Definiendo la secuencia óptima en el tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico A. de Juan Ferré (Santander)	109
El tratamiento con quimioterapia hoy en pacientes her2 negativo: el papel de eribulina F. Moreno Antón (Madrid)	111
Terapias dirigidas en combinación con hormonoterapia en cáncer de mama avanzado RE+/HER2- M. Ruiz Borrego (Sevilla)	115
Mantenimiento del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en primera línea: porqué y durante cuánto tiempo L. Iglesias Docampo (Madrid)	116
Inmunoterapia en tumores de cabeza y cuello J. J. Lambea Sorrosal (Zaragoza)	118
Lenvatinib en cáncer diferenciado de tiroides: respuestas tras la refractariedad al yodo J. Capdevila Castellón (Barcelona)	120
Principios básicos de la inmunoterapia: situación actual y futuro P. Berraondo López (Pamplona)	123
Melanoma: tratamiento de primera línea E. Muñoz Couselo (Barcelona)	125
Cáncer renal segunda línea J. Puente Vázquez (Madrid)	129
Carcinoma de pulmón célula no pequeña: ¿hay diferencias por histología utilizando inmunoterapia? E. Carcereny Costa (Badalona)	131
Diez años de medicina de precisión, ¿qué hemos aprendido? A. García Palomo (León)	133
Regorafenib: selección de pacientes. Valores pronósticos de beneficio J. Sastre Valera (Madrid)	135
Trifluridina/Tipiracilo: datos clínicos y uso compasivo F. Rivera Herrero (Santander)	137
Estándar de tratamiento en primera línea de cáncer de páncreas metastásico: ¿abraxane-gemcitabina o folfirinox? A. J. Muñoz Martín (Madrid)	140
Abordaje integral del cáncer gástrico avanzado J. Gallego Plazas (Elche)	146
Tumores neuroendocrinos: impacto de lanreótida en la supervivencia de la enfermedad estable y progresiva J. Capdevila Castellón (Barcelona)	149
Inhibición de la angiogénesis en tumores neuroendocrinos pancreáticos C. López López (Santander)	152

Evolución de sunitinib en la primera línea de tratamiento del cáncer renal. Esquemas alternativos

NURIA LAINEZ MILAGRO

Servicio Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Durante los últimos años el mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer de células renales (CCR) ha llevado a un desarrollo sin precedentes en los tratamientos para esta enfermedad. Así se han aprobado e incorporado para el manejo del CCR varios agentes anti diana que han conseguido una mejoría tanto en la supervivencia libre de progresión (SLP) como en la supervivencia global (SG) de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad (1).

Entre estos nuevos agentes, sunitinib es uno de los fármacos recomendados en todas las guías para el manejo del CCR en primera línea y es el agente antidiana más ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual en nuestro medio. Sunitinib es un fármaco de administración oral, inhibidor del receptor de tirosín-quinasa que inhibe el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) y el factor del receptor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

Sunitinib recibió la aprobación para el manejo de los pacientes diagnosticados de CCR metastásico (CCRM) en base a los resultados del estudio fase III doble ciego aleatorizado y controlado (2) que incluyó 750 pacientes con CCRM en primera línea comparando sunitinib con interferón alfa y demostrando mejoría significativa en la eficacia de sunitinib frente a interferón con una mediana de SLP (objetivo principal del estudio) de 11m vs. 5 meses ($p < 0,001$) para las ramas de sunitinib e interferón respectivamente (Tabla I).

La dosis y esquema estándar de sunitinib es de 50 mg/d durante 28 días seguidos de 14 días de descanso (esquema 4/2). Esta dosis se basa en datos preclínicos en los que la dosis "target" de 50 ng/mL de sunitinib y de su metabolito, SU12662, se mantenían con esta dosis y esquema (3). Datos farmacocinéticos y farmacodinámicos preclínicos demuestran que las concentraciones de sunitinib y SU12662 en plasma en el rango de

50-100 ng/dL eran capaces de inhibir la fosforilación de PDGFR- β y VEGFR-2, sugiriendo que este era el rango significativo clínicamente.

Por otra parte, inicialmente la evaluación toxicológica en modelos animales demostraron depleción de médula ósea en ratas y monos y microhemorragias adrenales en ratas. Para minimizar las potenciales toxicidades en médula ósea y adrenales en la evaluación clínica, las autoridades requirieron el esquema de dosis intermitente (3).

Dos estudios en fase II demostraron actividad antitumoral con sunitinib a dosis de 37,5 mg/d de forma continua con toxicidad manejable (4,5). Motzer y cols. publicaron los resultados de un estudio fase II que aleatorizaba a los pacientes con CCRM a recibir dosis de 50 mg/d en esquema 4/2 vs. dosis de 37,5 mg/d de forma continua (The Renal EFFECT trial) (6). No se objetivaron diferencias significativas en tiempo a la progresión (TTP) SG, efectos adversos o síntomas relacionados con la enfermedad entre las dos ramas. Sin embargo el esquema 4/2 fue superior en tiempo a deterioro de forma estadísticamente significativa, por lo que este grupo concluyó que el esquema 4/2 seguía siendo el esquema óptimo.

Por otra parte, un metaanálisis que incluye pacientes diagnosticados de CCRM tratados con sunitinib demuestra que un incremento en la exposición a sunitinib con mayor concentración del área bajo la curva (AUC) se asocia con mayor SLP, mayor SG y mayor ratio de respuestas (7).

Minimizar el tiempo sin terapia puede ser importante porque durante la interrupción del tratamiento se produce progresión tumoral (8).

Sunitinib se ha asociado con efectos adversos: 19% de los pacientes discontinúan el tratamiento debido a estos efectos adversos y el 50% requieren disminución de dosis. Sunitinib se ha asociado con mayor incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamien-

TABLA I
ESQUEMAS ALTERNATIVOS

2009	Gyergyay	Decreased toxicity schedule of sunitinib in renal cell cancer: 2 weeks on/1 week off	J Clin Oncol
2013	Neri et al.	Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients	Int J Urol
2014	Atkinson et al.	Clinical outcomes for patients with mRCC treated with alternative sunitinib schedule	J Urol
2014	Bjarnason et al.	Outcomes in patients with mRCC treated with individual sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature	Urol Oncol
2014	Bracarda et al.	Retrospective observational study administered on schedule 2/1 in patients with mRCC: The rainbow study	J Clin Oncol
2014	Cheng et al.	Survival outcomes associated with different sunitinib dosing regimens in mRCC	J Clin Oncol
2014	Kondo et al.	Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with mRCC. Comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off	Jpn J Clin Oncol
2014	Najjar et al.	A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in mRCC	Eur J Cancer
2014	Ohzeki et al.	Efficacy of traditional and alternative schedule in Japanese patients with mRCC	Int J Urol
2014	Togo et al.	The safety and efficacy of sunitinib using a modified regimen (2 weeks on/1 week off) for treatment of mRCC	Hinkyokika Kiyō
2015	Miyake et al.	Improved health-related quality of life of patients with mRCC treated with a 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib	Med Oncol

to con respecto a interferón siendo los que presentan diferencias más pronunciadas la diarrea (61% vs. 15%) alteraciones del gusto (46 vs. 15%). Los efectos G 3-4 más comunes relacionados con el tratamiento son HTA (12%) seguido de fatiga (11%), diarrea (9%) y síndrome mano pie (9%) (2,9).

En el programa de acceso expandido de sunitinib el 8% de los pacientes discontinuaban el tratamiento con sunitinib debido a efectos adversos graves y 30% precisaban reducciones de dosis debido a la toxicidad (10).

En la práctica clínica, objetivamos que los efectos adversos se incrementan a lo largo del ciclo empeorando durante la 3^a- 4^a semana de tratamiento. Esto de hecho, se ha demostrado con el patrón cíclico de las puntuaciones observadas en los test de calidad de vida reportados por los pacientes, con puntuaciones que empeoran las dos últimas semanas de cada ciclo de tratamiento y típicamente mejora tras las dos semanas de descanso (6).

La alta incidencia de reducción de dosis e interrupciones del tratamiento debidos a los efectos adversos de sunitinib podría conllevar menor exposición plasmática al fármaco y reducción del beneficio clínico. Esto ha llevado en la práctica clínica a utilizar esquemas alternativos de dosis con el fin de mejorar la tolerabilidad y

mantener la intensidad de dosis efectiva, siendo el esquema de administración de tratamiento de 14 días y 7 días de descanso el más comúnmente utilizado (esquema 2/1).

Recientemente se han publicado resultados de la experiencia de la utilización de estos esquemas por los distintos grupos (análisis retrospectivos) así como algún estudio fase I y fase II que investigan esquemas alternativos de sunitinib dirigidos a optimizar el esquema de dosis de sunitinib (Fig. 1).

En 2010, Yoo y cols. investigaron la eficacia y seguridad de sunitinib en 65 pacientes coreanos diagnosticados de CCRm. Los autores reportaron que la tolerancia y el cumplimiento mejoraba en 6 de 7 pacientes en los que se cambiaba del esquema estándar al esquema 2/1.

Bjarnason y cols. (11) han comunicado los resultados de un análisis retrospectivo de 172 pacientes que iniciaban tratamiento con esquema 4/2 y este se modificaba si aparecía toxicidad. Los esquemas alternativos utilizados variaban de forma individual según el clínico y la toxicidad. Así algunos pacientes siguieron esquema 50 mg 2/1, otros 50 mg 1/1, otros seguían dosis de 37,5 mg con descansos individualizados de 7 días y un cuarto grupo, realizaba dosis de 25 mg con descansos individualizados de 7 días. Todos los pacientes que habían realizado esquema indi-

vidualizado adaptado según tolerancia, presentaban mejor SLP y SG que los pacientes que habían continuado con el esquema estándar ($p = 0,003$).

J. L. Lee y cols. han publicado los resultados del ensayo RESTORE (12), estudio fase II de sunitinib comparando el esquema 4/2 frente el esquema 2/1 en pacientes diagnosticados de cáncer renal. Se aleatorizaron 76 pacientes diagnosticados de CCRm que no habían recibido tratamiento previamente a recibir sunitinib en esquema 4/2 ($n = 38$) o en esquema alternativo 2/1 ($n = 38$). Dos pacientes asignados a la rama del esquema 4/2 fueron excluidos del análisis al presentar metástasis cerebrales. La SLP a los 6 meses fue del 44% para el esquema 4/2 frente a 63% en el esquema 2/1. Los pacientes a los que de inicio se aleatorizaron al esquema 2/1 fueron tratados una mediana de 7,7 meses (95%IC, 3,0-12,3) mientras que los pacientes asignados al esquema 4/2 fueron tratados una mediana de 5,7 meses (95%IC, 5,0-6,5) (HR = 0,54, 95%IC, 0,32-0,91, $p = 0,021$). 7 pacientes fueron cruzados del esquema 4/2 al esquema 2/1. En cuanto a la seguridad, la neutropenia (todos los grados 61% vs. 37%; grado 3-4 28% vs. 11%, $p = 0,0368$) y la fatiga (todos los grados 83% vs. 58%, $p = 0,0167$) fueron más frecuentes en el esquema 4/2. En cuanto a eficacia, 18 pacientes en el esquema 2/1 presentaron respuesta parcial (RRP, 47%) y un paciente llegó a respuesta completa (RC). En el esquema 4/2, 11 pacientes consiguieron RP (RRP, 36%, 95%IC). Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la mediana de tiempo a la progresión fue de 15,1 meses en el esquema 2/1 y 10,1 meses en el esquema 4/2 (HR = 0,69, 95%IC, 0,39-1,20). Por todo ello los autores concluyen que el esquema 2/1 se asocia a menor toxicidad con mayor SLP que el esquema 4/2 (Fig. 2).

Sin embargo, no queda claro si el uso de esquemas alternativos de sunitinib para pacientes con CCRm tiene impacto significativo en la calidad de vida de los pacien-

tes que como hemos visto se afecta significativamente por la administración de sunitinib.

Se han publicado los resultados de un análisis retrospectivo (13) de 45 pacientes japoneses consecutivos que iniciaron tratamiento con el esquema 4/2 de enero de 2012 a septiembre de 2014 pero que cambiaron a esquema 2/1 debido a toxicidad limitante. El objetivo del estudio era valorar el impacto en la calidad de vida. Utilizaron el Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) versión japonesa. Los hallazgos del análisis retrospectivo sugieren que el esquema 2/1 es un esquema óptimo de sunitinib en pacientes diagnosticados de CCRm que balancea eficacia y toxicidad, ya que el esquema 2/1 conlleva una marcada mejoría en calidad de vida comparado con el esquema 4/2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figlin R, Sternberg C, Wood CG. Novel agentes and approaches for advanced renal cell carcinoma. J Urol 2012;188:707-15.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib vs. interferón alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.
3. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2006; 24:25-35.
4. Barrios CH, Hernandez-Barajas D, Brown MP, et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinif as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2012;118:1252.
5. Escudier B, Roigas J, Gillessen S, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. J CLin Oncol 2009;27:4068.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent vs. continuous dosing Schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. J CLin Oncol 2012;30:1371.
7. Houk BE, Bello CL, Poland B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability end points in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66: 357-71.
8. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition. J Clin Invest 2006;116:2610-21.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferón alfain patients with metastatic renal cell carcinoma. J CLin Oncol 2009; 27:3584-90.
10. Gore ME, Sczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009;10:757-63.
11. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic micrpbubble ultrasound data and reiew of the literatura. Urol Oncol 2014;32:480-7.
12. Lee JL, Kim MK, Park I, et al. RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off vs. two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. Annals of Oncology 2015;26:2305-10
13. Miyake H, Harada Ki, Miyazaky A, et al. Med Oncol 2015;32:7.

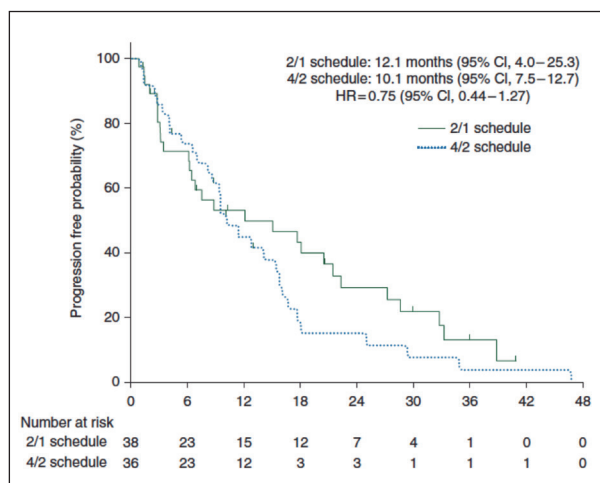


Fig. 1. Estudio RESTORE: Tiempo a la progresión.

Subgrupos de pacientes y poblaciones especiales

ENRIQUE GALLARDO DÍAZ

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Parc Taulí. Sabadell

El tratamiento del cáncer renal avanzado ha experimentado un avance muy significativo en los últimos años, en gran parte gracias al conocimiento de sus características moleculares. A partir de los resultados de sendos ensayos aleatorizados, disponemos de diversos agentes que inhiben la vía del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), del mTOR, y, más recientemente, la vía de PD-1/PD-L1. Sin embargo, en la mayoría de dichos ensayos quedan excluidos pacientes con histologías no células claras, así como pacientes con determinadas características, tales como ancianos, sujetos con pobre estado funcional, con metástasis cerebrales o con comorbilidades como cardiopatía o insuficiencia renal.

En estos subgrupos de pacientes la evidencia suele proceder de estudios prospectivos de acceso expandido (EAP), estudios en fase II, aleatorizados o no y estudios retrospectivos, obteniendo las recomendaciones de manejo de dichas fuentes, así como en ocasiones del consenso de expertos.

Aproximadamente un 25% de los pacientes con cáncer renal tienen más de 75 años, población que presenta diversas comorbilidades asociadas. En los estudios pivotaes de fármacos anti-VEGF se estudia las diferencias entre pacientes con más o menos de 65 años, no existiendo diferencias de eficacia, con Hazard Ratio (HR) para supervivencia libre de progresión (SLP) similares. Dichos datos se confirman en los EAP con sunitinib y sorafenib, así como en diversos estudios retrospectivos y análisis de datos asociados. Aunque sin diferencias significativas, parece existir un incremento de la incidencia de ciertas toxicidades en los pacientes de más edad. El uso de esquemas alternativos, como por ejemplo el esquema 2/1 con sunitinib, podría beneficiar el manejo de esta población. La tabla I muestra algunos datos de evidencia en pacientes añosos.

Los pacientes con mal estado funcional, clasificados con índice de ECOG 2 o índice de Karnofsky < 70%

presentan un peor pronóstico y se hallan excluidos de los ensayos aleatorizados. Sin embargo, en el estudio pivotal de temsirolimus, que incluyó una mayoría de pacientes de mal pronóstico, este subgrupo presentó beneficio en SLP respecto a interferón. En datos procedentes de EAP, la SLP y la supervivencia global (SG) resultaron comparativamente más bajas en los pacientes con peor estado funcional. Por ejemplo, en el EAP con sunitinib, SLP y SG de 10,9 y 18,4 meses para toda la muestra, y 5,1 y 6,7 meses para los pacientes con ECOG 2. Todo ello limita de esta forma la eficacia del tratamiento.

Se ha descrito una incidencia de un 8% de metástasis cerebrales en cáncer renal. En el manejo de estos pacientes es de gran importancia el tratamiento local de las metástasis con cirugía y/o radioterapia en sus diferentes modalidades, siempre que sea factible. Existen datos de eficacia de los fármacos anti-VEGF en estos pacientes, con similares tasas de respuesta en los EAP con sorafenib (4%) y sunitinib (12%) respecto al conjunto de la población, aunque con peores datos de SLP y SG.

La toxicidad cardiovascular, consistente en hipertensión arterial, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo, entre otros, se asocia significativamente a los fármacos anti-VEGF. Es por ello que los pacientes con cardiopatía precisen un manejo cuidadoso y específico en caso de requerir dicho tratamiento. La tabla II muestra los principales eventos cardiovasculares asociados a estos fármacos.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer renal presentan insuficiencia renal. Sin embargo, la metabolización de los principales fármacos involucrados en su tratamiento se hace principalmente por vía hepática. No obstante, se ha descrito con frecuencia toxicidad renal asociada a los mismos. En cualquier caso, estos tratamientos pueden administrarse con seguridad en pacientes con alteración de la función renal, existiendo

TABLA I
DATOS EN ANCIANOS EN ENSAYOS Y ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

<i>Agente</i>	<i>Autor, revista y año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Edad de corte</i>	<i>Nº pacientes > 65 años</i>	<i>Tasa de respuestas</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>
Sunitinib	Motzer, NEJM, 2007	Fase III	65	275	17%	11	-
Sunitinib	Gore, Lancet Oncol, 2009	EAP	65	1414	4%	11,3	-
Sorafenib	Stadler, Cancer, 2010	EAP	70	537	-	8	-
Sunitinib	Hutson, Br J Cancer, 2014	Retrospectivo	73	202	-	10,9	25,6
Sunitinib	Josephs, BJU Int, 2011	Retrospectivo	61	19	-	11	-
Sunitinib	Kim, Eur J Cancer, 2014	Retrospectivo	66	34	-	12,2	26,3
Sunitinib	Brunello, Ann Oncol, 2013	Retrospectivo	70	68	-	13,6	18,3
Pazopanib	Rautiola, Acta Oncol, 2014	Retrospectivo	65	31	-	7,4	-

Modificado de Puente, et al.

TABLA II
TOXICIDADES CARDIOVASCULARES EN TERAPIAS DIANA

<i>Evento</i>	<i>Agente</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Mecanismo</i>
Disfunción miocárdica	Bevacizumab	Baja	Hipertensión
	Sunitinib	Baja	Disfunción mitocondrial
	Sorafenib	Rara	-
Hipertensión	Anti-VEGF	Moderada	Disfunción endotelial
Tromboembolismo	Anti-VEGF	Moderada	Disfunción endotelial
Arritmia / QT largo	Sunitinib	Rara	Bloqueo de canales HERG K+

Modificado de Puente, et al.

datos de tratamiento con todos ellos en pacientes sometidos a diálisis.

Alrededor de un 25% de los pacientes con cáncer renal presentan histología de células no claras, que incluye los tipos papilar tipo I y tipo II, cromóforo y oncocitoma. Dichos subtipos presentan rasgos moleculares diferentes, aunque las vías de VEGF y mTOR pueden verse involucradas en lo que respecta al tratamiento. El único agente utilizado en pacientes con tumor de células no claras en un ensayo pivotal es temsirolimus, con SLP de 7 meses y SG de 11,6 meses en estos pacientes. Además de datos de estudios retrospectivos y EAP, disponemos de información prospectiva procedente de tres ensayos aleatorizados comparando

sunitinib y everolimus en pacientes con histología de células no claras. El estudio RECORD-3 incluyó 76 pacientes, con PFS de 7,2 meses en el grupo de sunitinib y 5 meses en el de everolimus. En el estudio ESPN, con 68 pacientes analizados, sunitinib presentó SLP de 6,1 meses y SG de 16,1 meses, superior a everolimus con SLP de 4,1 meses y SG de 14,1 meses. Por último, el estudio ASPEN incluyó 108 pacientes, demostrando superioridad de sunitinib sobre everolimus, con SLP de 8,3 vs. 5,6 meses (HR 1,41, p = 0,16). Todos estos datos sugieren la mayor eficacia de la inhibición de la vía del VEGF sobre la vía del mTOR en los pacientes con carcinoma renal no células claras. La tabla III muestra resultados en estos pacientes.

TABLA III
RESULTADOS DE ESTUDIOS EN PACIENTES CON HISTOLOGÍA NO CÉLULAS CLARAS

<i>Tipo histológico</i>	<i>Estudio</i>	<i>Agente</i>	<i>Respuestas</i>	<i>Estabilización a 8 semanas</i>	<i>SLP (meses)</i>
Papilar tipo I	SUPAP	Sunitinib			6,6
Papilar tipo I	RAPTOR	Everolimus			7,6
Papilar tipo II	RAPTOR	Everolimus			3,7
Papilar	ARCC	Temsirolimus			5,9
Papilar	EAP	Sorafenib	3%	87%	
No papilar	SUPAP	Sunitinib			5,5
Cromóforo	EAP	Sorafenib	5%	17%	
Cualquiera	ARCC	Temsirolimus	5,4%		7,0
Cualquiera	EAP	Sunitinib			7,8
Cualquiera	ESPN	Sunitinib			6,1
		Everolimus			4,1
Cualquiera	-	Temsirolimus			7,0
Cualquiera	ASPEN	Everolimus	5%	67%	5,6
		Sunitinib	4%	61%	8,3

Modificado de Puente, et al.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus vs. sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378-88.
2. Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program. *Oncology* 2010;78(5-6):340-7.
3. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(3):501-9.
4. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12-9.
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
6. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(5):1125-32.
7. Khambati HK, Choueiri TK, Kollmannsberger CK, et al. Efficacy of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in the elderly patient population. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(5):354-8.
8. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib vs. first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2765-72.
9. Puente J, García del Muro X, Pinto A, et al. Expert recommendations for first-line management of metastatic renal cell carcinoma in special subpopulations. *Target Oncol* 2016;11(2):129-41.
10. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116(5):1272-80.
11. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus vs. sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866-74.

Axitinib: Optimizando el tratamiento de segunda línea del cáncer renal

GUILLERMO DE VELASCO ORIA DE RUEDA

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La angiogénesis es fundamental en el desarrollo y la progresión del carcinoma de células renales (CCR), tumores con un alto grado de vascularización (1). Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa (ITK) de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 (Fig. 1) (2). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y crecimiento tumoral, además de la progresión metastásica del cáncer. Axitinib, además inhibe otros receptores como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α y β) y c-Kit. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente y sostenida la

proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF.

La eficacia y seguridad de axitinib fue evaluada en un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Se incluyeron 723 pacientes con cáncer renal avanzado cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con una terapia sistémica previa, incluyendo regímenes que contenían sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, o citocinas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir axitinib (n = 361) o sorafenib (n = 362). El endpoint primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión, y la evaluación fue mediante revisión central independiente y ciega (de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST]). Las variables de eficacia secundaria incluyeron la tasa de respuesta objetiva y supervivencia global (3,4). De los pacientes reclutados en este estudio, 389 pacientes (53,8%) había recibido un tratamiento previo basado en sunitinib, 251 pacientes (34,7%) habían recibido citocinas (interleukina-2 o interferón-alfa), 59 pacientes (8,2%) habían recibido bevacizumab, y 24 pacientes (3,3%) habían recibido temsirolimus. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento (edad, sexo y raza, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] y tratamiento previo).

En la población de pacientes global y en los dos principales subgrupos (tratados previamente con sunitinib y tratados previamente con citoquinas) se cumplió el objetivo primario del estudio y existía una ventaja estadísticamente significativa de axitinib sobre sorafenib en supervivencia libre de progresión (SLP) (Tabla I).

Como tratamiento de segunda línea tras un ITK (sunitinib o pazopanib), se plantea si la secuencia debe ser cambiar a un segundo ITK o a un inhibidor de mTOR (everolimus) (5). Axitinib comparado con sorafenib presentaba un mejor perfil de eficacia y seguridad, aumen-

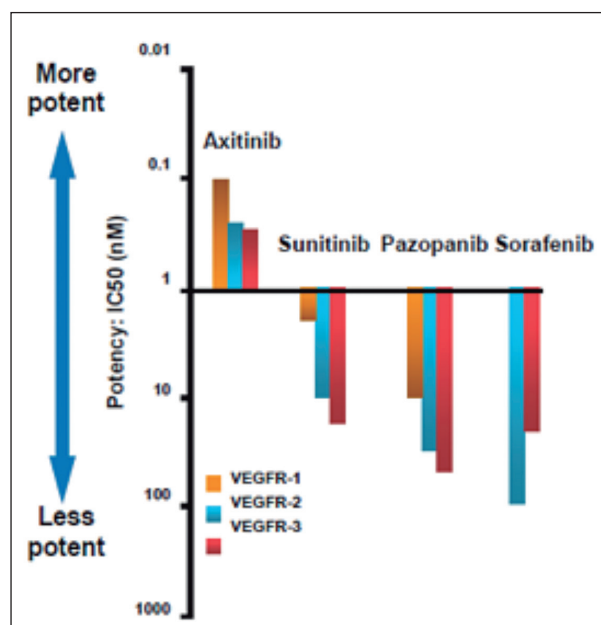


Fig. 1. (1). Potencia para VEGFR1, 2 y 3 (2). Axitinib constituye la segunda generación de ITK y presenta una afinidad muy superior sobre los receptores VEGFR 1, 2 y 3.

TABLA I
RESULTADOS PRINCIPALES DE EFICACIA DEL ESTUDIO

<i>Variable de eficacia / Población de estudio</i>	<i>Axitinib</i>	<i>Sorafenib</i>	<i>RR (95% IC)</i>	<i>p-valor</i>
Población por intención de tratar (ITT) global	n = 361	n = 362		
Mediana, SLP (95% IC)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	0,0001
Mediana Supervivencia global (95% IC)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR % (95% IC)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 (1,41; 3,00)	0,0001

tando la SLP en 1,4 meses, aunque no la supervivencia global. Las recomendaciones actuales señalan que un segundo tratamiento con un ITK puede beneficiar al paciente porque la vía de la angiogénesis sigue siendo clave en la evolución del cáncer renal.

Axitinib está autorizado en septiembre del 2012 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras el fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

La dosis de inicio de axitinib recomendada es de 5 mg dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (con un vaso de agua). Axitinib es el único fármaco TKI en cáncer renal en el que se recomiendan incrementos de dosis función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas graves durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. Los pacientes que toleran una dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis hasta un máximo de 10 mg dos veces al día (7). Esto es una clara ventaja respecto al resto de

los ITK, puesto que todos los demás parten de la dosis máxima y se tienen que disminuir, pero axitinib permite individualizar mejor las dosis para ajustar tolerancia y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choueiri TK, Bukowski RM, Rini BI, et al. The current role of angiogenesis inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33(5):596–606.
2. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical Antiangiogenesis and Antitumor Activities of Axitinib (AG-013736), an Oral, Potent, and Selective Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7272–83.
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807):1931–9.
4. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62.
5. de Velasco G, Hamieh L, Mickey S, et al. Optimizing systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma beyond the first-line setting. *Urol Oncol* 2015 Oct 5.
6. NCCN Guidelines Version 2.2016.
7. Rini BI, Quinn DI, Baum M, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 2015;10(1):45–53.

El futuro en el tratamiento del cáncer renal

ENRIQUE GRANDE PULIDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

En la última década hemos asistido a numerosos cambios en nuestra manera de aproximarnos al cáncer renal (1). Desde el punto de vista del pronóstico de los pacientes contemplamos el nacimiento de las clasificaciones de Leibovich (2) para predecir el riesgo de recaída de tumores localizados resecaados y a las clasificaciones de Motzer (3) y de Heng (4) para definir el pronóstico de pacientes metastásicos que van a ser tratados con citoquinas o con nuevas dianas. Así mismo, disponemos de un amplio arsenal terapéutico que se ha unido a las clásicas citocinas y que incluyen fármacos antiangiogénicos como bevacizumab, sunitinib, pazopanib, axitinib o sorafenib, inhibidores de la mTOR como temsirolimus y everolimus. A esta pléthora de fármacos se acaban de unir tres nuevos jugadores que aportan beneficio en términos de supervivencia global en la segunda línea de tratamiento que serían dos inhibidores multikinásas nuevos como cabozantinib (5) y lenvatinib (6), y el primero de los que esperamos sean muchos fármacos inmunooncológicos en esta enfermedad como es el inhibidor de PD-1, nivolumab (7).

Por tanto, el cáncer renal representa una de las historias de éxito más recientes en oncología y el futuro continúa siendo prometedor ya que no parece cercano el momento en el que alcancemos un *plateau* de actividad con la llegada de nuevos y más que prometedores nuevos fármacos.

El futuro inmediato del cáncer renal parece que va a pasar ligado a nuevos y más potentes fármacos antiangiogénicos y a prometedores agentes inmunoterápicos que muy probablemente pasarán a la primera línea de tratamiento tanto como agentes únicos como en combinación con otras alternativas.

Dentro de los nuevos mecanismos de acción de los fármacos inmunoterápicos se están investigando nuevas formas de administración y disponibilidad en el tumor de la clásica interleukina-2, vacunas peptídicas o con

células dendríticas como el IMA901 o el AGS-003, y, por supuesto, agentes dirigidos al eje PD-1/L1 como nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab o avelumab. Los inhibidores de CTLA-4 como ipilimumab o tremelimumab parecen condenados a ser empleados en combinación con agentes anti-PD1 (Tabla I).

No debemos olvidar los datos recientes del estudio STRACT en adyuvancia con sunitinib en pacientes con tumores renales de células claras localizados de alto riesgo de recaída (8).

Con todos estos factores aún muy recientes, el panorama del cáncer renal ha cambiado dramáticamente en la última década y todo orienta a que lo va a seguir haciendo en la próxima. Por un lado, disponemos de adyuvancia en cáncer renal con sunitinib, por otro, el amplio abanico de agentes y combinaciones que parece que pronto estarán disponibles en la primera línea van a abrir nuevos interrogantes a la hora de seleccionar los mejores tratamientos para los pacientes y qué debemos hacer a la progresión de los nuevos y potentes agentes que además se emplean en combinaciones. La segunda línea de tratamiento aparece ahora tan poblada o incluso más que la primera línea. De hecho, se dispone de más opciones terapéuticas en términos de mecanismos de acción distintos que incluyen inhibidores multikinásas y de mTOR así como inhibidores de los *checkpoints* del sistema inmune. Todo este panorama de la segunda línea puede cambiar a su vez radicalmente si los 6 estudios fase III de primera línea que actualmente hay en marcha son positivos, ya que sus poblaciones hacen que los estudios de registro de los fármacos actuales no serían representativos de las poblaciones pretratadas futuras. Así mismo, ya no es extraño observar en la clínica diaria pacientes que son subsidiarios de tratamientos en terceras, cuartas y sucesivas líneas. Sabemos que los inhibidores de mTOR pueden rescatar a antiangiogénicos, al igual que los inhibidores de PD-1 e incluso otros multi-

TABLA I

<i>Angiogenesis</i>	<i>Inmunoterapia</i>	<i>Ciclo Celular</i>	<i>Vías de señalización</i>	<i>Epigenética</i>	<i>Radionúclidos</i>	<i>Estroma</i>
Rilotumumab	AGS003	AS1411	BKM120	Carfilzomib	177-Lu-DOTA-cG250	CDX-014
PF-04856884	AGS16C3F	BMS-247550	BEZ235	HBI-8000	Lu-177-DOTA-girentuximab	Volociximab
TRC105	AMG172	Bay 59-8862	Perifosine	LBH589	Yttrium-90 conjugated	Vorsetuzumab
Asonep	IMO2055	Evofosfamide	RX-0201	Bortezomib	Chimeric G250	MDX-1203
AMG 386	IMA901	GTI-2040	GDC-0980	CP-461	Radium	X4P-001
Anlotinib	AGS-NTS-017	Pemetrexed	MK2206	Romidepsin	177 Lu-J591	LY2510924
Vandetanib	AGS-16M8F	Capecitabine	MLN0128	Lenalidomide		Girentuximab
XL999	MB-002	Gemcitabine	MLN1117	Ixazomib		Etaracizumab
BNC105P	MGN1601	Ixabepilone	Bryostatín 1	Triapine		X4P-001
PT2385	Durvalumab	Tretinoin liposome	Enzalutamide	Vorinostat		ATN-161
RO49290997	Tremelimumab	Aminocamptothecin	Cediranib	ABT-510		VM4-037
Foretinib	IMP321	Dolastatin 10	Fostamatinib	Panobinostat		BB1503
Tivozanib	AS1409	E7070	Medroxyprogesterone	LY573636		CB-839
Savolitinib	GC1008	Becatecarin	Ibrutinib	AR-42		Sacituzumab
Dalantcept	HSPPC-96	Ortataxel	AZD2014	RPI.4610		
Ramucirumab	DC1-CTL	Alvocidib	Crizotinib	CAP-232		
Aflibercept	Pidilizumab	Lipotecan	MK2206	Selenomethionine		
Apatinib	EC17	CC-486	Alpelisib	CB-839		
INC280	Pembrolizumab	ABT-751	INCB050465	Entinostat		
ABT-869	Varlilumab	CB-5083	Selumetinib	VX-970		
CRLX101	CPG 7909	Mithramycin		Tazemetostat		
Tandutinib	Naptumomab					
Neovastat	Zanolimumab					
Trebananib	Avelumab					
Cediranib	Sargramostin					
Famitinib	Montanide					
	ISA-51					
Volitinib	AdGMCAIX					
CVX-060	MART-1 antigen					
Dovitinib	Montanide					
	ISA-51					
Tivantinib	Trovax					
Regorafenib	GC1008					
BB1503	Siltuximab					
Nintedanib	MDX 1411					
MGCD516	Denileukin diftitox					
X-82	SGN-75					
STM 434	HetIL-15					
	JX-594					
	AGS-16M18					
	Enoblituzumab					
	CB-1158					
	VTX-2337					
	CPI-444					
	AM0010					
	Enoblituzumab					
	DSP-7888					
	Cabiralizumab					

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

<i>Angiogenesis</i>	<i>Inmunoterapia</i>	<i>Ciclo Celular</i>	<i>Vías de señalización</i>	<i>Epigenética</i>	<i>Radionúclidos</i>	<i>Estroma</i>
	MGD009					
	PF-05082566					
	PF-04518600					
	INCAGN01949					
	PDR001					
	INCAGN01876					
	Talimogene					
	Laherparepvec					
	LAG525					
	CA-170					

quinasas. Pero, sin embargo, no tenemos conocimiento suficiente de si un multikinasa o un inhibidor de MTOR van a poder rescatar a un fármaco inmunoterápico que se haya administrado anteriormente (9).

Es frustrante ver cómo a pesar de todos los avances no disponemos aún de biomarcadores que nos ayuden en la práctica diaria a seleccionar pacientes para una u otra opción de tratamiento.

Podemos concluir repitiendo lo mismo que se ha mencionado previamente; que han sido apasionantes los últimos 10 años en el mundo del cáncer renal pero que los próximos 10 parece que lo van a ser aún más.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erman M, Benekli M, Basaran M, et al. Renal cell cancer: overview of the current therapeutic landscape. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(9):955-68.
2. Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 2005; 173(3):716-9.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530-40.
4. 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.
5. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib vs. Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab vs. Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
8. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016 Oct 9. [Epub ahead of print].
9. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer* 2016;115(5):505-16.

¿Por qué es importante el diagnóstico precoz del CPRCM? Herramientas para el abordaje temprano

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

El escenario terapéutico del carcinoma de próstata resistente a castración metastásico ha cambiado drásticamente en los últimos años. Hemos pasado de tener un único fármaco con beneficio en supervivencia global en esta situación, el docetaxel, a incorporar nuevos fármacos hormonales (abiraterona y enzalutamida), radiofármacos (radio-223) e incluso segundas líneas de quimioterapia (cabazitaxel) (1-5). A día de hoy, no disponemos de factores predictivos validados que nos permitan escoger una secuencia terapéutica ideal para cada paciente, y la elección del tratamiento depende fundamentalmente de factores clínicos.

Dado que todos estos tratamientos han demostrado beneficio en supervivencia global, ahora los pacientes pueden exponerse a una serie de tratamientos, y al no existir una secuencia estándar, es probable que el mayor beneficio en cada paciente individual se consiga exponiendo al mismo al mayor número de tratamientos posibles.

Para ello, es importante diagnosticar al paciente con criterios de resistencia a castración en cuanto se haga metastásico, de cara a poder valorar la indicación de cualquiera de estas terapias, particularmente las más enfocadas a los pacientes asintomáticos, como son los nuevos tratamientos hormonales. Es en los pacientes de mejor pronóstico, con menor carga tumoral y menos síntomas asociados, en los que se obtienen mejores resultados, obteniéndose un mayor tiempo hasta el empeoramiento sintomático o la necesidad de quimioterapia.

Sin embargo, venimos de una época en la que, al tener la única opción terapéutica como el docetaxel, que además conlleva una toxicidad no desdeñable, era habitual demorar el inicio del tratamiento sistémico hasta la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad. Y parte de ese razonamiento se sigue aplicando, aunque a día

de hoy los nuevos tratamientos hormonales, que además se han estudiado precisamente en esos pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, tienen un perfil de toxicidad claramente más favorable que la quimioterapia.

Para diagnosticar a estos pacientes asintomáticos metastásicos precozmente, por un lado, debe realizarse un seguimiento radiológico adecuado a los pacientes en progresión bioquímica pero sin metástasis conocidas. Existen diferentes criterios sobre cuándo y qué pruebas radiológicas realizar, pero en resumen debe tenerse en cuenta parámetros como el nivel absoluto de PSA, el tiempo de duplicación de PSA o el Gleason al diagnóstico (6,7).

Por otro lado, está por definir el papel de las nuevas técnicas radiológicas para el diagnóstico precoz de metástasis no identificables por técnicas clásicas como TC o gammagrafía ósea. A pesar de los resultados prometedores de estas nuevas modalidades, como la RM de cuerpo entero o las técnicas PET (Na¹⁸F, ¹¹C-colina, PSMA), debe recordarse que en los últimos criterios del Prostate Cancer Working Group (PCWG3), no se recomienda su uso en contexto de ensayo clínico, ni para aclarar lesiones dudosas por técnicas convencionales, ni como método de seguimiento de la eficacia de los tratamientos, y deberían ser considerados como nuevos biomarcadores pendientes de validación (8).

Para concluir, es importante un seguimiento adecuado y un diagnóstico precoz del paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, ya que existen tratamientos que mejoran los resultados en estos pacientes. Un diagnóstico tardío o en fases más avanzadas y/o sintomáticas de la enfermedad puede comprometer la administración secuencial de los tratamientos disponibles a día de hoy, y por lo tanto empeorar el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
2. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Abiraterone in prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
3. 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.
4. 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;376:1147-54.
5. 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.
6. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83:664-9.
7. Gotto GT, Yu C, Bernstein M, et al. Development of a nomogram model predicting current bone scan positivity in patients treated with androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Front Oncol* 2014;4:296.
8. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18.

Enzalutamida en este contexto (CPRC), ¿cuáles son los pacientes?

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud de primera magnitud. Se trata del tumor maligno más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 nuevos diagnósticos al año. En España se estima que unos 32.600 varones son diagnosticados anualmente de esta neoplasia (utilizando los datos de incidencia disponibles en la base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer), con cerca de 436.500 diagnósticos en Europa en 2012. Alrededor de 5.500 fallecen como consecuencia de la misma y la prevalencia estimada a 5 años ronda los 102.000 pacientes.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que solo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

El tratamiento establecido para el CP avanzado pivota entorno a la anulación del eje andrógeno-receptor habiendo consistido tradicionalmente en la anulación de la producción de testosterona mediante la castración (farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de “resistencia a la castración”. En este contexto las diferentes opciones terapéuticas incluyen tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral, inmunoterapia, radiofármacos y quimioterapia con taxanos entre otros. La elección entre una u otra alternativa suele estar condicionada por la situación clínica del paciente (sintomático vs. con leves síntomas/asintomático), por la distribución de la enfermedad avanzada (metástasis óseas vs. metástasis viscerales) y por la dinámica del antígeno prostático

específico [PSA] (tiempo de doblaje del PSA largo vs. Corto).

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

La actividad de este fármaco se ha testado en pacientes no pre-tratados con quimioterapia. El estudio PREVAIL fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 1.717 pacientes con CPRCm con fracaso al tratamiento de privación de andrógenos (mediante análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] o debida a orquiectomía bilateral) y que no hubieran sido aún tratados con quimioterapia ketoconazol o abiraterona. Los dos objetivos primarios de este estudio eran la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global. Fueron incluidos pacientes que presentaban progresión por marcador (dos elevaciones consecutivas de PSA con al menos una semana de diferencia con un valor > 2 ng/mL), progresión por imagen (ósea o en tejidos blandos) o ambas situaciones. Se requería que los pacientes incluidos tuvieran un estado funcional ECOG 0-1 y que estuvieran asintomáticos o con sintomatología leve. Aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado). El 67% de los pacientes estaban asintomáticos (puntuación 0-1) y el 32% levemente asintomáticos (puntuación 2-3) definidos ambos según la puntuación de la escala resu-

mida del dolor BPI (Brief Pain Inventory) (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0 (un tercio tenían ECOG 1 y ninguno ECOG 2). Se excluyeron pacientes propensos o con historia de convulsiones, así como a pacientes con sospecha de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa.

En un análisis intermedio planificado, los resultados en SG en la población de intención de tratar fueron estadísticamente significativos, resultados que se mantuvieron en el último análisis actualizado con un mayor número de eventos. En vista de los resultados, se decidió la apertura del ciego del estudio y el cruce de pacientes al brazo de enzalutamida. Una actualización de los resultados, con un total de 784 eventos, continuó mostrando el beneficio en supervivencia [HR 0,77 IC95% (0,67; 0,88) mediana de SG de 35,3 meses vs. 31,3 meses, enzalutamida y placebo respectivamente]. Un 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido otros tratamientos en el momento de la actualización y un 52% en el brazo tratado con enzalutamida. En relación a los resultados en SLPr, también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la población ITT [HR = 0,186 (IC del 95%: 0,149; 0,231)]. Mientras que la mediana en el grupo placebo fue de 3,9 meses, en el grupo tratado con enzalutamida no se alcanzó. El análisis de la SLPr según el investigador, mostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,307 (IC del 95%: 0,267; 0,353)]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Los resultados obtenidos con enzalutamida hay que contextualizarlos con los obtenidos con otras alternativas que también están disponibles (abiraterona, radium-223, docetaxel, etc). En líneas generales, todos estos productos han logrado aumentos de la supervivencia similares,

en torno a los 3-5 meses respecto a los comparadores utilizados. Durante la ponencia se pondrán de relieve algunas diferencias sutiles que pueden guiar en la correcta selección terapéutica, así como los resultados que ofrece enzalutamida en diferentes subgrupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Badrising S, van der Noort V, van Oort I, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014;120:968-75.
2. Beer T, Armstrong A, Rathkopf MD, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
3. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50:78-84.
4. Cheng HH, Gulati R, Azad A, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:122-7.
5. Fizazi K, Scher H, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-56.
6. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286-94.
7. Joshua AM, Shore ND, Saad F, et al. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America. *Prostate* 2015;75:836-44.
8. 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.
9. Sternberg C, de Bono J, Chi K, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014;25:429-34.

Tratamiento precoz con enzalutamida en el carcinoma de próstata metastásico en progresión con niveles de castración de testosterona. ¿Es eficaz comenzar antes?

PABLO MAROTO REY

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

Enzalutamida es un fármaco anti-diana dirigido contra el receptor androgénico, donde efectúa un bloqueo permanente, impide la internalización del complejo enzalutamida/receptor y su acceso al núcleo; debido a ello y a diferencia de bicalutamida, no tiene efecto agonista parcial (1).

En un primer estudio en pacientes con CPRC (Cáncer de próstata resistente a la castración) (AFFIRM) en progresión tras un tratamiento con docetaxel, enzalutamida demostró un beneficio en supervivencia global comparado con placebo (2). Como evolución lógica, enzalutamida se comparó (Estudio PREVAIL) contra placebo en pacientes con CPRC metastáticos asintomáticos o poco sintomáticos, con o sin metástasis viscerales (presentes en 4% de los pacientes). La supervivencia global, objetivo principal del estudio, fue superior para enzalutamida vs. placebo (mediana de supervivencia de 32,4 m vs. 30,2 m, HR 0,71), así como la supervivencia libre de progresión radiológica (HR 0,19). Enzalutamida prolongó el tiempo hasta la progresión bioquímica y retrasó la caída en la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida (3).

TRATAMIENTO PRECOZ CON ENZALUTAMIDA. ENSAYO TERRAIN Y STRIVE

Hasta la edición de las últimas guías de la EAU (Asociación Europea de Urología), la administración y/o retirada de un antiandrógeno formaba parte de la definición de resistencia a castración. En las últimas guías no se considera necesaria una maniobra de retirada del antiandrógeno o haber realizado una segunda maniobra hormo-

nal con un antiandrógeno para definir a un paciente como resistente a castración.

Los pacientes de los ensayos de abiraterona y enzalutamida fueron incluidos bajo la antigua definición de resistencia a castración, ninguno de los dos fármacos se comparó directamente con alguno de los antiandrógenos disponibles. Posteriormente, enzalutamida se ha comparado directamente con bicalutamida en 3 ensayos que incluyeron pacientes algo menos avanzados que aquellos incluidos en el ensayo PREVAIL. El ensayo TERRAIN (4) comparó enzalutamida con el antiandrógeno de referencia bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastático. El objetivo del ensayo era la supervivencia libre de progresión, considerado como progresión radiológica, evento óseo, muerte o cambio en el tratamiento antineoplásico, siendo la progresión bioquímica un objetivo secundario. Enzalutamida fue muy superior a bicalutamida en términos de supervivencia libre de progresión (15,7 m vs. 5,8, HR 0,44, 0,34-0,57), progresión radiológica (HR 0,51, 0,36-0,74) y bioquímica (19,4 m vs. 5,8, HR 0,38, 0,20-0,39). El 82% de los pacientes que recibieron enzalutamida mostraron algún grado de respuesta bioquímica, vs. 21% de los que recibieron bicalutamida. La tasa de efectos adversos grado III fue similar en las dos ramas, sin embargo los pacientes con enzalutamida mostraron un retraso en el deterioro de calidad de vida con respecto a bicalutamida. En un segundo ensayo, el ensayo STRIVE (1), enzalutamida también se comparó con bicalutamida, si bien entre la población incluida había pacientes M0. En STRIVE (5) el tiempo a progresión con bicalutamida fue de 5,7 meses vs. 19 con enzalutamida.

BENEFICIO POTENCIAL DEL INICIO TEMPRANO DE ENZALUTAMIDA

El tiempo a progresión bioquímica con enzalutamida en AFFIRM, contexto post docetaxel es de 8,3 meses, en primera línea en PREVAIL de 14 meses y en STRIVE y TERRAIN de 19 meses con mejoría en términos cualitativos de calidad de vida con respecto a un tratamiento con bicalutamida. Los datos confirman un mayor intervalo a progresión con el uso más precoz de enzalutamida, si bien no disponemos del impacto real en supervivencia global. A la espera de los resultados en los ensayos M0 contra placebo de los nuevos antiandrógenos, deberían discutirse en profundidad esta información con el paciente. Enzalutamida progresivamente substituirá a bicalutamida en el grupo de pacientes con CPRC metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman-Censits J, Kelly WK. Enzalutamide: a novel anti-androgen for patients with castrate resistant prostate cancer. *Clin C Res* 2013;12:2910-6.
2. Scher HI, Fizazi SK, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
3. Beer TM, Armstrong DE, Rathkipf Y, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
4. Shore ND, Chowdbury S, Willers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN). A randomized double-blind phase II study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-63.
5. Penson DF, Armstrong AI, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer. The STRIVE trial. *J Clin Oncol Epub* 2016.

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). 5 años de experiencia con acetato de abiraterona: del ensayo a la práctica clínica

BEGOÑA MELLADO GONZÁLEZ

Hospital Clinic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor urológico maligno más frecuente y representa la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre en todo el mundo. Se caracteriza por ser un tumor dependiente de hormonas, en que la activación del receptor de andrógenos (RA) está implicada en la progresión de la enfermedad. La terapia de privación de andrógenos o castración induce inicialmente respuestas en la mayoría de los pacientes, con posterior progresión y desarrollo del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Este se define como progresión de la enfermedad con niveles mantenidos de testosterona en rango de castración (testosterona sérica < 50 ng/dL, o < 1,7 nmol/L). La progresión del CPRC sigue dependiendo de la señalización del receptor de andrógenos (RA). Se han descrito diferentes mecanismos que implican al RA en el CPRC. Entre ellos, su amplificación/sobreexpresión que le permite ser activado por niveles bajos de andrógenos séricos (por ejemplo, de origen suprarrenal) o la producción de andrógenos intratumoral. Ambos mecanismos son claves para explicar la acción de acetato de abiraterona (AA) en CPRC.

DESARROLLO

AA es un inhibidor de selectivo e irreversible de CYP17, complejo enzimático implicado en la síntesis de andrógenos testicular, suprarrenal e intratumoral. Mediante la inhibición CYP17, su principal mecanismo de acción, AA reduce los andrógenos séricos e intratumorales a niveles indetectables, evitando así la activación del RA y frena la progresión del CPRC. Además, AA puede inhibir de forma directa el RA mediante su metabolito D4A. Por otro lado, se ha descrito que tiene una actividad anabólica y antiresortiva ósea, lo que explicaría su beneficio (1-4) (Fig. 1).

El impacto clínico de AA en mCRPC ha sido demostrado en 2 ensayos en fase III aleatorizados que han comparado la actividad de AA-prednisona (PDN) con placebo-PDN: el COU-301(1), como tratamiento de segunda línea tras progresión a docetaxel y el COU-302 (2), como tratamiento de primera línea en pacientes con CPRC asintomático o levemente sintomático no tratados previamente con quimioterapia y sin metástasis viscerales.

EI COU-AA-301 incluyó 1.195 pacientes. El objetivo principal del estudio fue demostrar un beneficio en la SG, que fue superior para AA (15,8 frente 11,2 meses; HR = 0,74; IC 95%: 0,64-0,86; p < 0,0001). El beneficio se observó también en todos los objetivos secundarios, como el tiempo hasta la progresión por PSA, supervivencia libre de progresión radiológica (SLP-RX) y respuesta por PSA. En una segunda publicación de la serie con mayor seguimiento (mediana 20,2 meses), la magnitud del beneficio de AA en la SG aumentó de 3,8 a 4,6 meses, con una reducción del riesgo de muerte del 26% (HR = 0,74) (3). Dicho beneficio se observó en la mayoría de los subgrupos de pacientes, incluidos los de edad avanzada o con metástasis viscerales.

Análisis *post-hoc* del estudio COU-301 mostraron que AA tiene un impacto positivo en la mejora de los síntomas óseos (control del dolor, retraso en la progresión del dolor y en la aparición de eventos relacionados con el esqueleto) (4), en la calidad de vida (5) y AA reduce notablemente la sensación de fatiga y retrasa la aparición de esta sintomatología (6). Datos del acceso expandido europeo de AA en pacientes con características clínicas similares al ensayo 301 mostraron que, a pesar de que la duración del tratamiento era inferior (4,9 meses vs. 7,4), los datos de actividad, tiempo a la progresión por PSA o progresión clínica eran similares.

El COU-302 se diseñó con dos objetivos primarios: SG y SLP-RX e incluyó 1.088 pacientes. En la publicación inicial, con un seguimiento de 22,2 meses, la

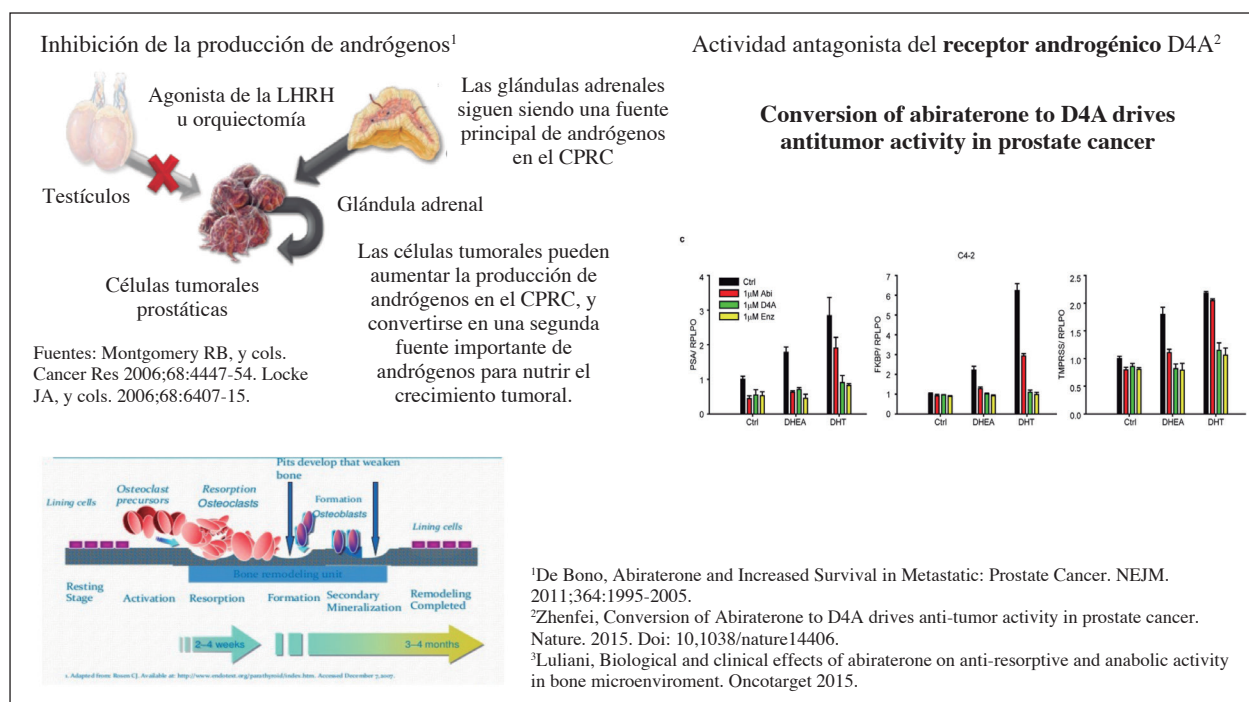


Fig. 1. Mecanismo de acción de acetato de abiraterona.

SG fue superior para AA-PDN que placebo-PDN (no alcanzada frente a 27,2 meses; HR = 0,75; p = 0,01). La mediana de SLP-RX fue de 16,5 meses para AA-PDN frente a 8,3 meses para placebo-PDN (HR = 0,53; p < 0,001). Además, AA mostró beneficio en todos los objetivos secundarios: tiempo al inicio de la quimioterapia, tiempo hasta la necesidad de opiáceos para el tratamiento del dolor, tiempo hasta la progresión por PSA y deterioro del performance status (2). La eficacia de AA se mantuvo en la mayoría de los subgrupos de pacientes (2), independientemente de la duración previa de la castración, si bien una mayor duración se tradujo en un mayor beneficio (7).

Un análisis *post-hoc* del estudio identifica factores que predicen un mayor beneficio de AA: ausencia de sintomatología o dolor (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/ml y Gleason Score < 8. Los pacientes con estas características tienen una mediana de SG de 53,6 m vs. 41,8 p = 0,0055, HR 0,61 (0,43-0,87) a favor de AA. Mientras que en aquellos con algún factor de riesgo la SG es 31 vs. 28 meses, p = 0,032, para AA-PDN frente placebo-PDN, con HR: 0,84 (0,72-0,99), lo que apoya el uso precoz de AA en CPRC.

La relación del índice de Gleason al diagnóstico y el beneficio de AA se analizó en un análisis *post-hoc* de los ensayos COU-302 y 301, y muestra que este no influye en el beneficio de AA (8).

La toxicidad de AA es baja, con tasas de toxicidades grados III-IV inferiores al 5%. Las más frecuentes son retención hídrica, hipertensión arterial, toxicidad cardiovascular, hipopotasemia, alteración del perfil hepático (1,2). Dado que AA debe asociarse a corticoides para evitar la toxicidad derivada de su efecto mineralocorticoide (PDN, 10 mg/día es la dosis utilizada en ensayos clínicos), se ha analizado la potencial toxicidad a largo plazo de la administración de PDN asociada a AA en los pacientes incluidos en ensayos clínicos, mostrando que la administración de PDN es segura, con toxicidad baja y manejable (9).

DESARROLLO CLÍNICO POSTERIOR

En la actualidad AA está evaluándose en fases más precoces de la enfermedad, como en CPRC sin metástasis, enfermedad hormono-sensible o enfermedad localizada (Fig. 2).

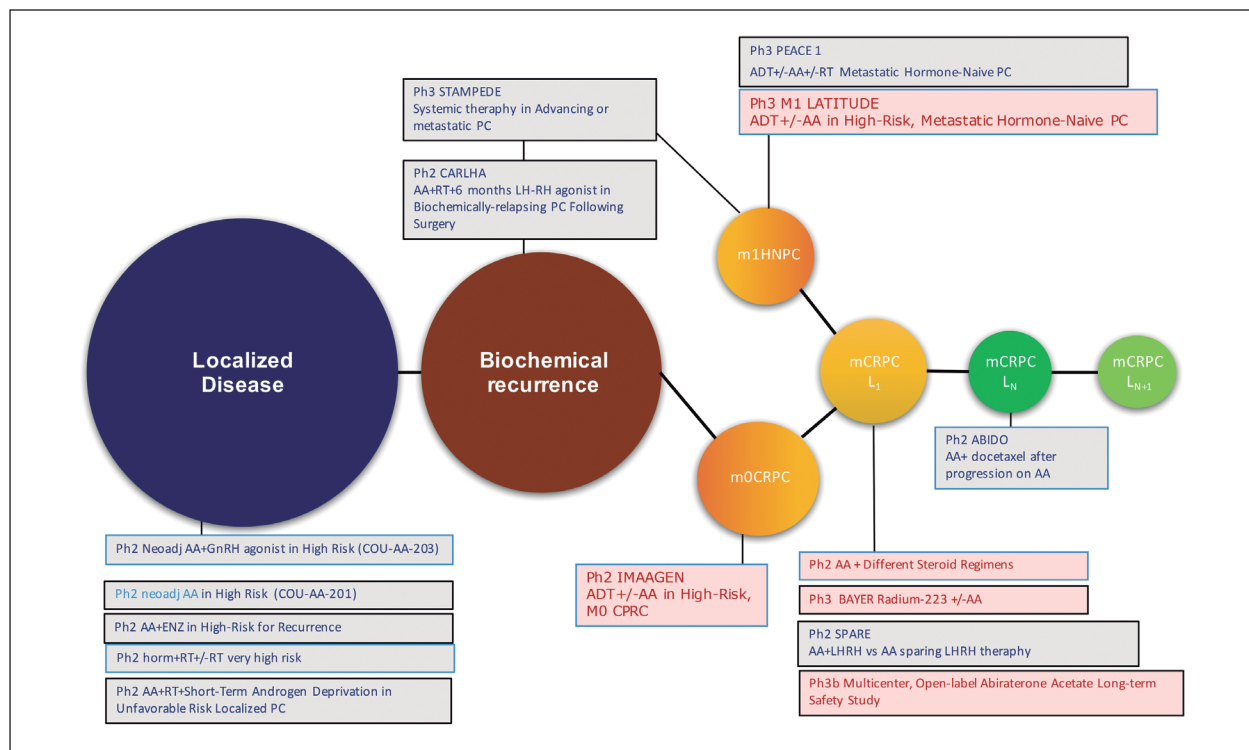


Fig. 2. Desarrollo clínico de acetato de abiraterona.

BIBLIOGRAFÍA

- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, 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.
- Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone-mopain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4.
- Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013;49(17):3648-57.
- Sternberg CN, Molina A, North S. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(4):1017-25.
- Bellmunt J, Kheoh T, Yu MK, et al. Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies. *Eur Urol* 2016;69(5):924-32.
- Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016;27(4):699-705.
- Fizazi K, De Porre P, Londhe A, et al. Low Incidence of Corticosteroid-associated Adverse Events on Long-term Exposure to Low-dose Prednisone Given with Abiraterone Acetate to Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;70(3):438-44. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.035

¿Cómo abordar al paciente anciano en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprcm)?

ARÁNZAZU GONZÁLEZ DEL ALBA BAAMONDE

Hospital Universitario son Espases. Palma de Mallorca

El cáncer de próstata es el tumor más frecuentemente diagnosticado en varones y ocupa el segundo lugar como causa de muertes por cáncer en varones. La edad media al diagnóstico es de 66 años y en varones que alcanzan la edad de 70 años el riesgo de desarrollar cáncer de próstata se duplica. La expectativa de vida media de un varón de 75 años está en torno a los 8 años y la presencia de comorbilidades es el mejor predictor de muerte por otras causas en pacientes con cáncer de próstata localizado.

En cáncer de próstata avanzado la terapia de deprivación androgénica (TDA) es el estándar de tratamiento, sin embargo, la evolución natural con una mediana de 18-24 meses es hacia una enfermedad resistente a la castración (CPRCm).

En este contexto y de cara a decidir la mejor terapia en pacientes ancianos es preciso una minuciosa valoración geriátrica que incluya una evaluación del estado general de salud teniendo en cuenta las comorbilidades, el estado nutricional y las funciones físicas y cognitivas. Contamos con diferentes herramientas para evaluar por un lado la probabilidad de morir por el cáncer y por otro la expectativa de vida del paciente según su estado de salud basal.

Conocemos diferentes escalas de evaluación geriátrica del estado de salud:

- Para valorar comorbilidades:
 - Charlson Index.
 - Cumulative Illness score Rating-Geriatrics (CISR-G): mejor herramienta para evaluar riesgo de morir por causa no relacionada con el cáncer.
 - Comprehensive Geriatric Assessment (CGA).
- Para valorar estado de dependencia:
 - G8 screening instrument.
 - Activities of daily living (ADL) and instrumental ADL (IADL).

En base a la utilización de estas escalas podemos clasificar los pacientes ancianos en cuatro grupos:

- Anciano saludable (Healthy or fit): no presenta serias comorbilidades, independiente desde el punto de vista funcional y sin pérdida de peso.
 - Anciano vulnerable: dependiente en una o más de las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL) pero independiente en las actividades básicas de la vida diaria (ADL), presenta una única comorbilidad no controlada (reversible mediante medicación adecuada) o una pérdida de peso del 5-10% en los últimos 3 meses.
 - Anciano frágil (Frail): dependiente en una o más de las actividades de la vida diaria (ADL) o con dos o más comorbilidades no controladas o bien con pérdida de peso >10% en los últimos 3 meses. Necesita una intervención geriátrica para recuperar un PS (performance status) adecuado y se le debería ofrecer un tratamiento para el cáncer adaptado a su condición.
 - Anciano muy frágil (Fragile or too sick): severo deterioro de su estado de salud basal, candidato solo al mejor tratamiento de soporte o paliación de síntomas.
- En 2014 se publicaron las Recomendaciones del grupo de expertos de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) para cáncer de próstata en ancianos (1). Algunas de las recomendaciones se resumen aquí:
- La TDA es el tratamiento estándar de primera línea en pacientes hormono-sensibles
 - Se debe evaluar la densidad mineral ósea, se recomienda la administración de suplementos de Calcio y vitamina D y se contemplará la adición de agentes dirigidos al hueso de cara a la prevención de fracturas osteoporóticas: bisfosfonatos vs Denosumab
 - La edad avanzada por sí misma no es una contraindicación para la administración de quimioterapia (QT) en base a la evidencia disponible.
 - Docetaxel trisemanal (dosis 75/m²) para pacientes saludables

- Docetaxel bisemanal o semanal (dosis 50/m² o 30/m²) para pacientes frágiles.
- La profilaxis primaria con G-CSF en pacientes ancianos candidatos a QT debe contemplarse en base a la amplia evidencia disponible.
- Los nuevos agentes hormonales (abiraterona o enzalutamida) son una opción terapéutica validada en pacientes ancianos teniendo en cuenta las interacciones y la comorbilidad.
- Cabazitaxel es una opción a tener en cuenta en pacientes ancianos saludables tras progresión a docetaxel. Radium 223 es también una alternativa

ampliamente evaluada en ancianos con cáncer de próstata con un buen perfil de seguridad del fármaco.

- Nunca olvidar el mejor tratamiento de soporte y el papel de la radioterapia e incluso la cirugía con finalidad paliativa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014; 15(9):e404-414.

¿Qué aporta Prosigna en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama?

ALEIX PRAT APARICIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Barcelona

Hasta hace menos de una década, las decisiones de tratamiento adyuvante para el cáncer de mama en estadio temprano se basaban en factores pronósticos clínico-patológicos tales como la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos, y en 2 biomarcadores predictivos tales como los receptores hormonales (RH) y el receptor del factor del crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Más recientemente, la incorporación de tests pronósticos y biológicos basados en la expresión génica, como el PAM50/Prosigna, han permitido tomar decisiones terapéuticas más acertadas. En esta presentación revisaremos la utilidad clínica del test PAM50/Prosigna en base a la evidencia actual.

El test del PAM50/Prosigna fue diseñado para los siguientes objetivos. Primero, ver qué mínimos de genes se necesitaban para identificar los subtipos intrínsecos de cáncer de mama (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like) utilizando muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina. Este número fue de 50 genes, entre ellos el receptor de estrógeno, el HER2 y el Ki67. La comparativa entre la clasificación clásica utilizando ~1900 genes vs. 50 genes fue del 93% (1). Es importante destacar que esta clasificación biológica no tiene en cuenta ningún dato histo-patológico ni clínico. Segundo, identificar, con los mismos 50 genes y datos de tamaño tumoral (hasta 2 cm vs. más de 2 cm), una firma predictiva de supervivencia libre de metástasis llamada *Risk of Relapse (ROR) score*. Para ello, se analizaron muestras tumorales de una base de datos retrospectiva con largo seguimiento donde las pacientes no recibieron tratamiento adyuvante sistémico. Los coeficientes de supervivencia de esta cohorte fueron utilizados junto a los 50 genes y el tamaño tumoral para crear el ROR, de 0 a 100 puntos. Aunque el test fue primero diseñado bajo la plataforma de qRT-PCR, posteriormente se diseñó bajo la plataforma nCounter (Nanostring Technologies) (2).

Hoy en día, la incorporación de un biomarcador o test en la práctica clínica diaria debe pasar por una serie de validaciones al igual que cualquier fármaco. El primer nivel de validación es la validación analítica; es decir, el biomarcador o test debe demostrar que es reproducible y robusto. En este contexto, el Riesgo de Recurrencia (*Risk of Recurrence [ROR]*) del PAM50/Prosigna ha demostrado una elevada reproducibilidad intra e inter-laboratorio con desviaciones estándar cuando repetimos el test empezando desde el tejido tumoral o desde el RNA de < 3,0 y < 1,0 unidades (en una escala de 0 a 100) (3), respectivamente (Fig. 1). Esta reproducibilidad le ha permitido, en parte, obtener la certificación de la FDA 510(k), la acreditación más elevada que se puede obtener para un biomarcador de este tipo. Al mismo tiempo, reproducibilidades similares han sido observadas cuando el ROR o el subtipo intrínseco se realiza en biopsias tumorales (4). Finalmente, comparaciones del test ROR o el subtipo intrínseco (luminal vs. no-luminal) cuando lo analizamos en biopsias tumorales vs. tejidos quirúrgicos demuestra una concordancia muy elevada, superior al 90% (4). Estos datos hacen que el PAM50/Prosigna haya alcanzado este primer nivel de validación.

El segundo nivel de validación es la validación clínica; es decir, demostrar que el test es capaz de dividir una población con distinto pronóstico o con distinta respuesta a los tratamientos. En este contexto, el test del ROR y el subtipo intrínseco del PAM50/prosigna han demostrado, por un lado, predecir supervivencia libre de metástasis en multitud de cohortes que han recibido distintos tratamientos adyuvantes (5). Los subtipos intrínsecos, además, han demostrado predecir supervivencia libre de progresión y supervivencia global en enfermedad HR+/HER2-negativa tratada con letrozol en primera línea (6). En cuanto al ROR, el test predice supervivencia libre de metástasis tanto en variable continua (de 0 a 100) como

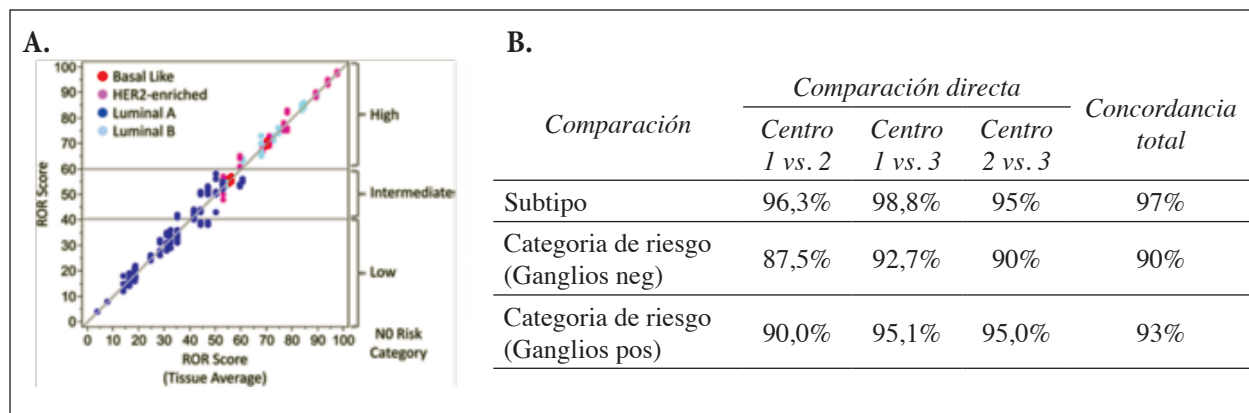


Fig. 1. Reproducibilidad de la puntuación ROR en el estudio de reproducibilidad en tejido (A) y concordancia de subtipos y ROR entre los tres centros de validación diferentes (B) (3).

cuando se divide la población en 3 grupos distintos. Por otro lado, el test del ROR y el subtipo intrínseco del PAM50/Prosigna han demostrado una asociación con la respuesta completa patológica tras quimioterapia estándar neoadyuvante, incluso dentro de la enfermedad HR+/HER2-negativa (4,7,8).

El tercer nivel de validación es demostrar que la información del test o biomarcador tiene utilidad clínica; es decir, nos permite tomar decisiones terapéuticas. Esta evidencia, llamada de Nivel 1, se puede alcanzar de 2 formas distintas: realizar un estudio prospectivo donde se evalúe la habilidad pronóstico o predictiva o mediante el análisis retrospectivo pre-planeado de muestras de al menos 2 ensayos clínicos independientes (análisis prospectivo-retrospectivo). En este contexto, el PAM50/Prosigna ROR y el subtipo intrínseco han demostrado

en 2 estudios clínicos fase III (el ABCSG08 y el TransATAC) que pueden identificar un grupo de pacientes con enfermedad HR+/HER2-negativa con muy bajo riesgo de recidiva a distancia a los 10 años si no son tratadas con quimioterapia y son tratadas con 5 años de tratamiento endocrino. La identificación de este grupo nos permite obviar la quimioterapia dado que el beneficio absoluto que se obtendría no superaría las toxicidades a corto y a largo plazo. Esta población de bajo riesgo se puede identificar tanto en enfermedad ganglionar negativa como en enfermedad ganglionar positiva hasta 3 ganglios. Las recomendaciones ASCO 2016 ASCO sobre el uso de biomarcadores basados en expresión génica en cáncer de mama, reconocen el alto nivel de evidencia mostrado por el PAM50/Prosigna y recomiendan su uso en enfermedad HR+/HER2-negativa sin afectación ganglionar (9).

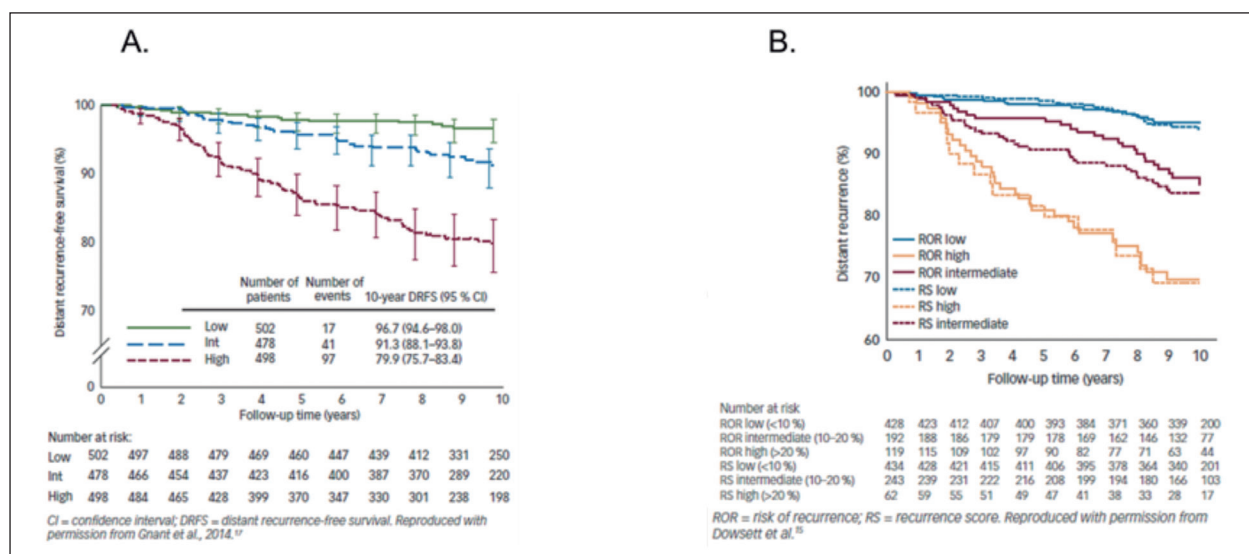


Fig. 2. Supervivencia libre de enfermedad a 10 años por grupos de ROR score alto, medio y bajo con intervalos de confianza al 95% en pacientes posmenopausicas tratadas en el ensayo ABCSG08 con terapia adyuvante hormonal (A). Supervivencia libre de enfermedad a 10 años por para la población sin afectación axilar por grupos de ROR o RS en el ensayo TransATAC (B).

Finalmente, el test PAM50/Prosigna está cada día mostrando potenciales nuevas aplicaciones u asociaciones que no gozan de un nivel 1 de evidencia, pero que podrían ser de utilidad clínica en un futuro. Dentro de estas indicaciones encontramos:

- Identificar tumores no-luminales dentro de enfermedad HR+ con niveles de positividad del 1-9% que podrían no recibir tratamiento endocrino.
- Identificar pacientes que, tras 5 años de tratamiento endocrino, tienen un muy bajo riesgo de recidiva a distancia en los próximos 5 años (10).
- Identificar un grupo de pacientes HER2+ con un perfil HER2-enriched que pueden curarse con tratamiento anti-HER2 sin quimioterapia.
- Ayudar en primera línea metastásica HR+/HER2-negativa a decidir iniciar tratamiento endocrino (en Luminales A) vs. tratamiento endocrino más un inhibidor de CDK4/6 (Luminal B) o quimioterapia (Luminales B alto proliferativos o los no-Luminales). Esperemos que en los próximos años se vayan incorporando nuevas aplicaciones del test que nos ayuden a tratar las pacientes de forma más personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27.
2. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Medical Genomics* 2015;8:54.
3. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 2014;14:177.
4. Prat A, Galván P, Jimenez B, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clinical Cancer Research* 2016;22:560-6.
5. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* 2011;5:5-23.
6. Prat A, Cheang MU, Galván P, et al. Prognostic value of intrinsic subtypes in hormone receptor-positive metastatic breast cancer treated with letrozole with or without lapatinib. *JAMA Oncology* 2016;2:1287-94.
7. Prat A, Fan C, Fernández A, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Medicine* 2015;13:303.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27.
9. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1134-50.
10. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105.

Epigenética: plataforma para el cáncer de origen desconocido (cod). EPICUP

CARMEN BALAÑA QUINTERO

Instituto Catalán de Oncología. Badalona

INTRODUCCIÓN

El 15% de los pacientes con cáncer debutan con una o varias localizaciones propias de la metástasis más que del origen de la enfermedad. La identificación del tumor primario se realiza mediante anamnesis, exploración física completa (incluyendo la exploración ORL, ginecológica en mujeres y prostática en hombres), TAC abdominal, radiografía de tórax y ciertas exploraciones adicionales dirigidas consecuencia de los resultados del

panel diagnóstico inicial (1). A pesar de ello en el 75% de los casos no se identifica el tumor primario por lo que nos hallamos ante un diagnóstico de Cáncer de Origen Desconocido (COD). El COD representa el 3-5% del total de neoplasias, ocupa la 7-8ª posición entre los tipos más frecuentes de cáncer y es la 4ª causa más frecuente de mortalidad por cáncer.

El tratamiento una vez descartadas las entidades clínicas con tratamiento específico que constituyen solo el 20% de los casos (Tabla I), se basa en quimioterapia empírica

TABLA I

ENTIDADES CLÍNICAS QUE SE PRESENTAN COMO COD Y QUE TIENEN TRATAMIENTO ESPECÍFICO

<i>Histología</i>	<i>Subgrupo clínico</i>	<i>Evaluación adicional</i>	<i>Tratamiento</i>
Adenocarcinoma	Mujeres + adenopatía axilar	RMN mama RE/RP/HER-2	= cáncer mama
	Mujer + carcinomatosis peritoneal	CA 125	= cáncer ovario
	Hombre con M Oseas clásticas y elevación PSA		= cáncer próstata
	Lesión M1 única	PET	Tratamiento local+/-QT
Escamoso	Ganglios cervicales	Endoscopia/PET? Amigalectomía	
	Ganglios inguinales		LA+/-RT+/-QT
Carc pob dif	Hombre joven,mediastino y/o retroperitoneo	HCG, AFP	= germinal extragonadal
	Los demás	HCG, AFP	QT empírica
Neuroendocrino	Bajo o alto grado	Octreo-scan	Tratamiento como neuroendocrino

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; LA: linfaadenectomía; RMN: resonancia magnética nuclear; PET: tomografía por emisión de positrones; M1: metástasis; RE: receptores estrógeno; RP: receptores progesterona.

basada en esquemas de platino alcanzándose supervivencias medianas de 9-10 meses (11). El periodo de tratamiento no está exento de toxicidad y el paciente no tiene acceso a los tratamientos tumor-específicos de los que disponemos actualmente (inmunoterapia, terapia diana).

Es imperioso introducir métodos diagnósticos adicionales, que no retrasen el inicio del tratamiento (pues es una enfermedad agresiva y avanzada), que sean rentables a nivel de resultados (disminuyendo el número de casos sin diagnóstico de origen) y que no añadan incomodidad al paciente.

EXPLORACIONES DIRIGIDAS A AUMENTAR LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA

EXPRIMIR EL ESTUDIO MORFOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO (IH)

El examen morfológico del espécimen obtenido en la biopsia permite clasificar el tumor 4 grupos: tumores mesenquimales malignos, neoplasias hematológicas, melanomas y el gran grupo de los tumores epiteliales malignos o carcinomas, que son en la práctica la fuente más importante de metástasis de COD. Dentro del grupo de los carcinomas se incluyen los adenocarcinomas con todas sus variedades y patrones (50-70%), carcinomas escamosos (5-8%), carcinomas pobremente diferenciados (20-30%) y carcinomas (y otras neoplasias morfológicamente similares a carcinomas) indiferenciados (2-3%) (5-7). La expresión inmunohistoquímica sirve para diferenciar entre múltiples tumores y líneas celulares. El estudio inmunohistoquímico es útil para precisar diferencias en diversos tipos de queratinas y otros anticuerpos, y lograr un diagnóstico más certero de las metástasis en las neoplasias diversas. Constantemente se actualiza el conocimiento sobre la presencia de diversos tipos de anticuerpos en los tejidos normales y tumorales.

Se han descrito diversos paneles de inmunohistoquímica aplicables al COD sin que se haya validado prospectivamente ninguno en particular. Un metanálisis de diversos estudios reveló que solo el 65,6% (95% IC = 60,1%-70,7%) del estudio IH de las metástasis desvelaba el origen del tumor primario. Adicionalmente no todos los servicios de anatomía patológica disponen de la totalidad de los test inmunohistoquímicos posibles y los test IH deben aplicarse dependiendo de la localización (exigen comunicación con el clínico), y de forma secuencial y escalonada dependiendo del resultado del test previo. Ello conlleva que un estudio IH completo puede prolongar el tiempo de trabajo diagnóstico de forma excesiva dada la necesidad de inicio temprano del tratamiento.

TC/PET FDG

Conceptualmente la exploración completa mediante TAC/PET puede aportar datos sobre el origen de la

enfermedad al detectar zonas de hiper-metabolismo en localizaciones no visualizadas mediante TAC simple. Una biopsia confirmatoria sería necesaria tras la prueba de imagen. Sin embargo en pocas ocasiones se obtiene un resultado brillante. En un estudio con 243 pacientes la localización primaria sugerida por el PET y confirmada por biopsia o seguimiento fue del 78%. La sensibilidad fue del 95%, pero con especificidad solo del 66%, el valor predictivo positivo fue del 88% y valor predictivo negativo del 85% (1,2). La rentabilidad de la exploración aumenta en ciertos cuadros clínicos como en el caso de las metástasis de carcinomas escamosos en áreas cervicales: sensibilidad del 83%, especificidad del 87%, valor predictivo positivo 89%, y valor predictivo negativo del 80%. Sin embargo, la panendoscopia y biopsia siguen siendo esenciales para el diagnóstico debido a los falsos negativos y positivos (3).

ESTUDIO MOLECULAR

En la actualidad, hay diversos test moleculares que permiten determinar el origen del tumor. La premisa principal es que el perfil molecular de cada cáncer es tumor-específico. Las metástasis mantienen en gran medida el perfil de expresión del tipo celular que les dio origen, lo que ha sido demostrado con tecnología de *microarrays* y RT-PCR tanto en tejido congelado como en tejido parafinado (4-6). La tecnología utilizada se basa en los patrones de expresión determinados mediante perfiles de expresión genómica de RNA o del patrón de metilación del DNA. Sobre dicha semejanza se basa su aplicación en el estudio del COD. El espécimen obtenido en la biopsia inicial puede estudiarse mediante una plataforma molecular que nos indicará el tumor al que más se asemeja. Los test moleculares presentan valores de especificidad superiores al 99% y de sensibilidad entre el 85-98% de modo que resultan más que un complemento, un test diagnóstico especialmente útil en aquellos casos donde el diagnóstico es incierto después del abordaje canónico (7,8). Interesa que la cobertura, es decir la capacidad de identificar tipos tumorales diferentes sea amplia, lo que vendrá determinado por el número de tumores primarios de los que se haya identificado primero el patrón molecular (4,8,9).

Las ventajas del estudio molecular son la escasa cantidad de material necesario para llevar a cabo el test, la rapidez en la obtención del resultado, que no es necesario repetir la biopsia confirmatoria, y que el diagnóstico no se produce escalonadamente como ocurre con el PET/TAC (que requiere biopsia confirmatoria de la lesión sospechosa tras obtener el resultado), o la IH (que aplica los reactivos de forma escalonada).

En particular la plataforma EPICUP, el primer test epigenético basado en el patrón de metilación de DNA, predijo el tumor de origen en el 87% de los casos de COD, con una sensibilidad del 97,7%, una especificidad

del 99,6%, un valor predictivo positivo del 88,6% y un valor predictivo negativo del 99,9%. Además el tumor primario se confirmó en el 100% de los casos en que se realizó necropsia, apareció en el 33/38 casos (85%) en el seguimiento, y se confirmó el origen a posteriori mediante estudio morfológico (95,4%) o IH (100%) en gran número de casos estudiados (10).

Con dichos parámetros, la eficiencia diagnóstica del test es superior a otras plataformas moleculares, (como CancerTYPE ID, ResponseDx O Cancer Origin Test) y abarca un mayor número de tipos tumorales (38, frente a las demás ≤ 30) y es además superior a la IH o a la PET/TAC (11).

IMPACTO DEL ESTUDIO CON PLATAFORMA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DEL COD

Solo hay tenues resultados basados en estudios retrospectivos que sugieran que la supervivencia del paciente aumenta si se realiza un estudio molecular del paciente con COD. Se trata de tumores que pueden comportarse de forma diferente que sus primarios homólogos correspondientes y responder de forma diferente al tratamiento específico (7,12). El ensayo Fase III GEFCAPI04 que aleatoriza a los pacientes a ser tratados de forma empírica con quimioterapia basada en platino o a tratamiento según el resultado de la plataforma molecular aportará datos sobre el impacto en la supervivencia del estudio molecular.

En ausencia de resultados del estudio, indefectiblemente, el estudio molecular aumenta la probabilidad de administrar un tratamiento apropiado quimioterápico o biológico, reduce la toxicidad y efectos secundarios de un tratamiento inadecuado y probablemente reduce el tiempo de espera para el inicio de un tratamiento específico permitiendo dirigir las exploraciones al órgano sospechoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jain A, Srivastava MK, Pawaskar AS, et al. Contrast-enhanced [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography as an initial imaging modality in patients presenting with metastatic malignancy of undefined primary origin. *Indian J Nucl Med* 2015;30:213-20
2. Pawaskar AS, Basu S. Role of 2-Fluoro-2-Deoxyglucose PET/Computed Tomography in Carcinoma of Unknown Primary. *PET Clin* 2015;10:297-310
3. Mani N, George MM, Nash L, et al. Role of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope* 2016;126:1354-8.
4. Ma XJ, Patel R, Wang X, et al. Molecular classification of human cancers using a 92-gene real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:465-73
5. Amin SA, Hmelo LR, van Tol HM, et al. Interaction and signalling between a cosmopolitan phytoplankton and associated bacteria. *Nature* 2015;522:98-101.
6. Pentheroudakis G, Spector Y, Krikelis D, et al. Global microRNA profiling in favorable prognosis subgroups of cancer of unknown primary (CUP) demonstrates no significant expression differences with metastases of matched known primary tumors. *Clin Exp Metastasis* 2013;30:431-9.
7. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol* 2013;31:217-23.
8. Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, et al. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010;15:500-6.
9. Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, et al. Performance and clinical evaluation of the 92-gene real-time PCR assay for tumor classification. *J Mol Diagn* 2011;13:493-503.
10. Greco FA. Molecular Diagnosis of the Tissue of Origin in Cancer of Unknown Primary Site: Useful in Patient Management. *Curr Treat Options Oncol* 2013.
11. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, et al. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:782-90.
12. Daud AI: Removing the unknown from the carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 2013;31:174-5.

Cabozantinib en el tratamiento del carcinoma renal metastásico. Posicionamiento terapéutico

PABLO MAROTO REY

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

Cabozantinib es un inhibidor multi-quinasa con actividad sobre el VEGFR, AML y c-MET. La actividad de cabozantinib sobre AML, puede tener importancia a la hora de explicar su espectro de actividad y definir su target terapéutico. La activación de AML parece ser más frecuente en pacientes con tumores de mal pronóstico y constituir una de las vías de escape a la inhibición de VEGFR (1), lo que podría justificar la actividad de cabozantinib como tratamiento de rescate, así como la actividad objetivada en primera línea en pacientes de pronóstico malo o intermedio.

ENSAYO METEOR (2). CABOZANTINIB VS. EVEROLIMUS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO EN PROGRESIÓN 1-2 INHIBIDORES DE TIROSÍN QUINASA

El ensayo METEOR fue diseñado para contestar a la pregunta de si el bloqueo mantenido del receptor del VEGF más el de c-MET/AML era superior al bloqueo de mTOR como tratamiento de rescate en pacientes en progresión a una primera o segunda línea con uno o dos inhibidores de tirosín quinasa (TK). En Meteor también eran incluibles los pacientes que hubieran recibido un tratamiento con nivolumab, si bien el número de pacientes que habían recibido tratamiento con nivolumab fue limitado. El objetivo principal del ensayo era supervivencia libre de progresión, y no había entrecruzamiento entre ramas. Se incluyeron un total de 650 pacientes con cáncer de células claras, con la hipótesis de incrementar el tiempo a progresión en un 50% respecto a everolimus como rama control. Los resultados del ensayo confirmaron la hipótesis. La mediana de tiempo a progresión con cabozantinib fue de 7,4 meses y con everolimus de 3,8 meses, HR 0,58 (95%IC 0,45-0,75, $p < 0,001$). En los pacientes que recibieron solo una línea de TK, el tiempo a progresión fue de 9,1 meses vs. 3,7 meses. La tasa de respuestas objetivas fue también superior con cabozan-

tinb, 21% vs. 5%, pero lo que es aún más importante, solo un 14% de los pacientes que recibieron cabozantinib no tuvieron al menos una estabilización como respuesta. Finalmente, la supervivencia global publicada posteriormente con datos maduros, demostró un beneficio para la rama de cabozantinib, con una mediana de supervivencia global de 21,4 meses vs. 16,5 para everolimus (HR = 0,66, $p = 0,00026$). Un 60% de los pacientes en la rama de cabozantinib precisaron de una reducción de dosis, y un 40% de los pacientes presentaron una toxicidad grado III o IV, toxicidades que fueron de acuerdo a lo esperado con un inhibidor de tirosín quinasa, siendo fatiga, diarrea e hipertensión las más frecuentes: sin embargo el tiempo de exposición a cabozantinib fue de 7,6 meses, con un rango que se extiende hasta 20,5 meses en el momento del análisis, lo que sugiere que tras un primer ajuste de dosis es factible el tratamiento a largo plazo, menos del 10% de los pacientes abandonaron el ensayo por efectos adversos.

¿QUÉ APORTARÍA CABOZANTINIB SOBRE NIVOLUMAB (3)?

La población de pacientes incluidos en los ensayos de registro de cabozantinib y nivolumab son similares. nivolumab se comparó con everolimus en un ensayo fase III en segunda o tercera línea tras uno o dos TKis. Nivolumab fue superior a everolimus en términos a supervivencia global, principal objetivo del estudio, aunque no se observaron diferencias en tiempo a progresión.

No disponemos de ensayos randomizados que comparen nivolumab con cabozantinib, por lo que la elección hoy debe ser en función de criterios clínicos extrapolables de los ensayos, en espera de disponer suficiente experiencia para ayudar en la decisión con ambos fármacos. En cuanto a criterios clínicos, dos factores a destacar, primero la baja tasa de pacientes que progresan durante el

tratamiento con cabozantinib, lo que lo hace un fármaco interesante para asegurar un rápido control sintomático, y en segundo lugar, los resultados especialmente satisfactorios en los pacientes con metástasis óseas.

CABOZANTINIB EN PRIMERA LÍNEA

Cabozantinib se ha comparado con sunitinib en un pequeño ensayo fase II randomizado en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de células claras metastásico de pronóstico intermedio o malo (CABOSUN) (4). El objetivo del estudio era supervivencia libre de progresión. Aunque con un número pequeño de pacientes, y tratarse de un ensayo fase II randomizado, los resultados son muy prometedores a favor de cabozantinib, que prolongó significativamente el tiempo a progresión vs sunitinib (8,2 meses vs. 5,6 m, HR 0,69 (0,48-0,99)), con una mayor tasa de respuesta (46% vs. 18%) y en el primer análisis preliminar, con una mayor supervivencia global (30,3 vs. 21.8 m, HR 0,8 (0,5-1,26)). Aunque por la dimensión del ensayo no pueden sacarse conclusiones definitivas, cabozantinib ha roto el techo de supervivencia libre de progresión con inhibidores de tirosín kinasa en esta población de pacientes con carcinoma de células renales metastásico.

CONCLUSIONES

Cabozantinib ha demostrado eficacia en segunda y tercera línea en el tratamiento del carcinoma renal metastásico, con resultados además muy prometedores en primera línea de tratamiento. Debe formar parte del esquema de tratamiento como opción en segunda o tercera línea. La elección entre cabozantinib y nivolumab probablemente dependerá del desarrollo de biomarcadores que permitan la elección del fármaco más eficaz, pero en el intervalo una posible opción es la utilización de cabozantinib en aquellos pacientes donde sea importante evitar la progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciamporcero E et al. Mol Cancer Ther, 2014.
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
4. Choueri T, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial J Clin Oncol 2016;34:1-8.

Papel de la quimioterapia en la secuenciación del cáncer de próstata

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

En los últimos años las investigaciones en biología molecular han aumentado significativamente la comprensión de los mecanismos mediante los cuales se manifiesta el cáncer de próstata. Especialmente destacan por su importancia los estudios que muestran que el tratamiento hormonal secuenciado origina aberraciones del receptor androgénico, y que una expresión incrementada de este receptor induce a resistencia a la terapia hormonal. Estos hallazgos lideraron los esfuerzos para mejorar la terapia de los pacientes con cáncer de próstata avanzado, siendo el objetivo prioritario el aumento de la calidad de vida y de la supervivencia global de los pacientes. Los frutos de estas investigaciones se traducen en una batería de opciones terapéuticas, donde las personas afectadas pueden ser tratadas con 3 o 4 nuevos agentes biológicos administrables en segunda línea de tratamiento.

Durante más de una década, los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata diseminado que progresaban al tratamiento hormonal con castración eran tratados con una combinación de taxotere junto con prednisona, demostrando un aumento en la supervivencia, aumento de las respuestas y una mejoría sintomática y de la calidad de vida, tanto en el estudio SWOG-9916 como en estudio en fase III TAX327.

A pesar del beneficio obtenido con docetaxel en primera línea, no todos los pacientes responden y aquellos que lo consiguen, a la larga experimentan progresión de la enfermedad debido a la aparición de mecanismos de resistencia. Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su unión en los microtúbulos y, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

En los estudios farmacodinámicos, cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral

frente a tumores humanos avanzados xenotransplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel, además demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel. No se ha realizado ningún ensayo clínico en fase II con cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Existe un solo ensayo fase III (TROPIC) en la indicación autorizada, basándose la dosificación de cabazitaxel de este estudio en un ensayo previo fase II en pacientes con cáncer de mama.

El estudio TROPIC es un ensayo controlado, aleatorizado, fase III, abierto, multicéntrico e internacional, en el que 755 pacientes con carcinoma de próstata metastásico hormono-resistente, que habían progresado durante o tras un régimen de tratamiento previo basado en docetaxel, fueron asignados de forma aleatoria y en proporción 1:1 a recibir cabazitaxel en dosis de 25 mg/m², administrado una vez cada tres semanas, o bien a recibir mitoxantrona 12 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, ambos en combinación con 10 mg diarios de prednisona/prednisolona oral.

Los pacientes fueron evaluados bien hasta la muerte del paciente o hasta la fecha de corte pre-establecida (lo que ocurriera primero). Se estableció que el número máximo de ciclos de tratamiento fuera de 10, debido a la toxicidad cardíaca de la mitoxantrona. La variable principal fue la supervivencia global. Las variables secundarias fueron: supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta tumoral, basada en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento > 25% o > 50% en el PSA de los que no responden o de los que responden respectivamente), respuesta del PSA (definida como una disminución del 50% como mínimo en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor, y respuesta al dolor.

La edad media en el grupo de cabazitaxel fue de 68 años. La mediana del número de ciclos fue de 6 en el

grupo de cabazitaxel, y de 4 en el de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo, 10 ciclos, fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de cabazitaxel y mitoxantrona respectivamente. El porcentaje de pacientes con ECOG 0-1 fue del 91% en el grupo de mitoxantrona y del 93% en el grupo de cabazitaxel. Se obtuvo una mayor supervivencia en el grupo de cabazitaxel frente al grupo de mitoxantrona [Hazard ratio (HR) = 0,70; IC 95%: 0,59-0,83; log-rank estratificado $p < 0,0001$]. La mediana de supervivencia global fue de 15,1 meses (IC 95%: 14,1-16,3) en el grupo del cabazitaxel vs. 12,7 (IC 95%: 11,6-13,7) en el grupo de mitoxantrona. Un 8% de los pacientes incluidos en el estudio había recibido una dosis acumulada de docetaxel < 225 mg/m² (el equivalente a tres ciclos de 75 mg/m²). En estos pacientes no se demostró el beneficio de cabazitaxel sobre la supervivencia global [Hazard ratio (HR) = 0,96; IC 95%: 0,49-1,86]. Hubo una mejora en la SLP en el brazo de cabazitaxel respecto al de mitoxantrona (HR 0,74; IC 95%: 0,64- 0,86; $p < 0,0001$): 2,8 meses (IC 95%: 2,4-3,0) frente a 1,4 (IC 95%: 1,4-1,7) respectivamente. La tasa de respuesta tumoral fue significativamente superior en el grupo que recibió cabazitaxel, 14,4% (IC 95%: 9,6-19,3), respecto al de mitoxantrona, 4,4% (IC 95%: 1,6-7,2); $p = 0,0005$. La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (IC 95%: 5,1-7,3) para los pacientes tratados con cabazitaxel, y de 3,1 meses (IC 95%: 2,2-4,4) para los tratados con mitoxantrona (HR 0,75; IC 95%: 0,63-0,90; $p = 0,001$). La respuesta del PSA fue del 39,2% en el grupo de cabazitaxel (IC 95%: 33,9-44,5), y del 17,8% en el de mitoxantrona (IC 95%: 13,7-22,0); $p = 0,0002$. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se ha evaluado en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel cada 3 semanas en un ensayo clínico fase III (TROPIC). La mediana de ciclos recibidos fue de 6. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente fueron: neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%). En 68 pacientes (18,3%) se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción fue la neutropenia. El 5% de los pacientes tratados con cabazitaxel, comparado con el 2% de los tratados con mitoxantrona, fallecieron antes de 30 días respecto a la última administración del tratamiento. La causa más frecuente de muerte en el grupo de cabazitaxel (2%) fue la neutropenia y sus consecuencias clínicas.

En la reciente reunión de ASCO 2016 se presentaron los resultados de dos estudios que han acabado de posicionar a cabazitaxel en el tratamiento del CPRC. El estudio FIRSTANA evaluó si el cabazitaxel 20 mg/m² (C20) o a 25 mg/m² (C25) era superior al docetaxel 75 mg/m² (D75) en términos de SG en pacientes con CPRC metastásico. En este estudio de fase III multinacional, abierto, se incluyeron 1.168 pacientes que fueron asignados al azar (C20 = 391, C25 = 389, D75 = 388). La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 9 para todos los grupos de dosis. En el análisis de ITT, la mediana de SG fue de 24,5 meses para C20, 25,2 meses para C25 y 24,3 meses para D75. HR para C20 frente a D75 fue 1,009 (0,85 a 1,197, $p = 0,9967$) y para C25 frente a D75 fue de 0,97 (0,819 a 1,16, $p = 0,7574$), lo que indica que C20 y C25 no eran superiores a D75 en términos de SG. La SLP fue de 4,4 meses para C20, 5,1 meses para C25 y 5,3 meses para D75 (NS). Las respuestas tumorales fueron superiores en C25 (41,6%) en comparación con D75 (30,9%), $p = 0,0370$. Otros criterios de valoración secundarios no difirieron significativamente entre los grupos de dosis. Los eventos adversos de grado 3-4 fueron 41,2% en C20, 60,1% en C25 y 46,0% en D75; Los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a una EA fueron 25,2% en C20, 31,7% en C25 y 33,9% en D75. La neutropenia febril, la diarrea y la hematuria fueron más frecuentes en C25; mientras que la neuropatía periférica, el edema periférico, la alopecia y los trastornos de las uñas fueron más frecuentes en D75.

El estudio PROSELICA (NCT01308580) se diseñó para determinar la eficacia y el perfil de seguridad de C20 comparado con C25. Se trata de un estudio fase III multinacional, aleatorio, abierto, en pacientes con CPRC y ECOG 0- 2, que progresaron después del tratamiento con docetaxel, cuyo objetivo era demostrar la no-inferioridad de C20 frente a C25 con un límite de HR de 1.214. Los criterios de valoración secundarios incluyeron supervivencia libre de progresión, seguridad, PSA, respuestas de dolor y tumor y calidad de vida. 1200 pacientes fueron asignados al azar (C20 n = 598, C25 n = 602). Las características de los pacientes fueron similares para C20 y C25. El número medio de ciclos C fue 6 para C20 y 7 para C25. La mediana de supervivencia de C20 y C25 no difirió significativamente y los límites de HR (nivel de confianza del 99%) se encontraban dentro de los supuestos de los márgenes de no inferioridad. Las tasas de respuesta PSA y RECIST fueron mayores en C25 y se encontraron una tasa de eventos adversos de grado 3-4 en 39,7% C20 y 54,5% de C25.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Castellano D, Antón Aparicio LM, Esteban E, et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1165-73.

2. 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;376:1147-54.
3. De Bono J, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) vs. 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 5008).
4. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50:1090-9.
5. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer* 2016;56:93-100.
6. Onstenk W, Sieuwerts AM, Kraan J, et al. Efficacy of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Is Independent of the Presence of AR-V7 in Circulating Tumor Cells. *Eur Urol* 2015;68:939-45.
7. Sartor O, Oudard S, Sengelov L, et al. Cabazitaxel vs. docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 5006).
8. 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.
9. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer. A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.

Radio 223 y aumento de la supervivencia en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprcm). ¿Cómo, cuándo y para quién?

PABLO BORREGA GARCÍA, JONATHAN AIRES MACHADO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

El radiofármaco Radio 223 (^{223}Ra) es la primera partícula emisora alfa aprobada en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCM) con afectación ósea. Los radionúclidos emisores de partículas alfa se caracterizan por una distancia de trayectoria muy estrecha y una alta transferencia de energía. Son capaces de emitirla en un diámetro menor (entre 60 y 100 μm) y, selectivamente, enlazan con la doble cadena de DNA de la célula tumoral produciendo roturas irreparables con un potente efecto citotóxico (1), evitando el daño de áreas vecinas no objetivo tales como la médula ósea. Actúan especialmente bajo condiciones de hipoxia (2), mimetizando los iones de calcio del hueso, siendo absorbidas en espacios de mineralización acelerada (3) y concentrándose en la superficie ósea sin necesidad de una molécula portadora. Forman complejos con la hidroxiapatita selectivamente en focos metastásicos de células neoplásicas del cáncer de próstata (PCa) donde los osteoblastos están alrededor de dichas células. Con una vida media de 11,4 días (4), ^{223}Ra se elimina rápidamente del torrente sanguíneo después de la administración intravenosa. Alrededor del 14% está presente en el plasma al final de la infusión. La vía principal de excreción es la intestinal (aproximadamente 51% a las 24 h), mientras que la excreción urinaria es aproximadamente 5% (5).

La aprobación de ^{223}Ra por las agencias reguladoras se apoyó en el ensayo Fase III ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) que evaluó la administración de seis ciclos de ^{223}Ra o placebo junto al mejor tratamiento de soporte en 921 hombres con CPRCM con metástasis óseas en progreso, con afectación de ganglios linfáticos < 3cm, sin afectación visceral y con enfermedad sintomática. Se estratificó a los pacientes en función de los niveles de fosfatasa alcalina, empleo de bifosfonatos y administración previa de docetaxel. El objetivo primario era supervivencia global. Demostró un 30%

de reducción de riesgo de muerte para ^{223}Ra vs. placebo (mediana, 14,9 meses vs. 11,3 meses; HR, 0,70; IC del 95%, 0,58-0,83; $p < 0,001$). Subanálisis de subgrupos evaluaron la supervivencia global en función de si los pacientes habían recibido o no tratamiento previo con docetaxel (6). En pacientes que habían recibido docetaxel, la mediana de supervivencia global fue de 14,4 meses en el brazo de ^{223}Ra frente a 11,3 meses en el brazo placebo (HR 0,71; IC del 95%, 0,57-0,89; $p = 0,003$). En pacientes que no habían recibido docetaxel, la mediana de supervivencia estaba en 16,1 meses en el brazo de ^{223}Ra vs. 11,5 meses en el brazo placebo (HR 0,75; IC del 95%, 0,56-0,99; $p = 0,039$) (7). La calidad de vida mejoró ($p = 0,02$) y el deterioro en el ECOG-PS de 2 o más puntos fue significativamente menor en el grupo tratado con ^{223}Ra (HR = 0,62, IC del 95% = 0,46-0,85; $p = 0,003$). Recientemente se ha presentado un análisis del ALSYMPCA valorando la administración de 4 o 6 inyecciones. La mediana de supervivencia fue de 17,9 meses en los pacientes que recibieron 5-6 inyecciones vs. 6,1 meses entre los pacientes que recibieron 1 a 4 inyecciones (8).

^{223}Ra es excepcionalmente bien tolerado, la mielosupresión, fundamentalmente la trombopenia, es dosis dependiente y reversible. Pacientes tratados con docetaxel o con gran afectación ósea (> 6 metástasis) parece que tienen mayor riesgo de mielosupresión (9% vs. 3%). La diarrea, cuando aparece, es fácilmente manejable.

La asociación en el ALSYMPCA de ácido zoledrónico, corticoides, ketoconazol o estramustina como mejor tratamiento de soporte apoya el uso de ^{223}Ra con los nuevos antiandrógenos abiraterona y enzalutamida, y con denosumab.

Existe debate sobre el uso de ^{223}Ra , en particular si la administración precoz en el curso de la enfermedad es más conveniente, o se debe retrasar hasta que se hayan usado las otras opciones. Los resultados de Saad y cols. (9) y

Sartor y cols. (10) mostraron que el tratamiento previo con abiraterona o enzalutamida parecía reducir la probabilidad de completar los seis ciclos. Esto podría justificar el empleo de ^{223}Ra como primera opción para el CPRCM. Estos resultados podrían reflejar un peor pronóstico para los pacientes que fracasaron a tratamientos hormonales o podrían sugerir el uso ^{223}Ra como primera línea de tratamiento.

Resultados de un ensayo Fase 3b recientemente publicado reclutando pacientes con metástasis óseas, sintomáticas o asintomáticas, sin enfermedad visceral pero con ganglios linfáticos afectados y que permitía recibir ^{223}Ra más abiraterona, enzalutamida o ambos, demuestran que la mediana de supervivencia global fue mayor en estos pacientes que en aquellos que no recibieron estos agentes. Además, la asociación de Denosumab con ^{223}Ra también mejoró la supervivencia global (11).

Concluyendo el ^{223}Ra es probablemente un instrumento eficaz en el arsenal terapéutico para el tratamiento del CPRCM. Cuestión de debate es en qué fase de una enfermedad que con frecuencia dura varios años debería ser administrado; ¿cuando hay una enfermedad ósea sintomática de gran volumen? o ¿asintomática de bajo volumen de inicio, o incluso en un entorno micrometastático?

El principal inconveniente de ^{223}Ra es la falta de conocimiento del verdadero mecanismo de acción de la emisión alfa. El mecanismo de acción sobre el microambiente tumoral puede proporcionar la justificación para asociar ^{223}Ra con otras drogas y su uso secuencial en la práctica clínica. Otro límite, compartido con otras drogas, es la falta de biomarcadores capaces de proporcionar información en tiempo real sobre la respuesta, ya sea global o de cualquier lesión individual, lo que permite la toma de decisiones clínicas. De la misma manera, existe una falta sustancial de conocimiento sobre factores pronósticos capaces de discriminar de antemano a respondedores de no respondedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-7s.
2. Tinganelli W, Ma NY, Von Neubeck C, et al. Influence of acute hypoxia and radiation quality on cell survival. *J Radiat Res* 54(1):i23-i30,2013.
3. Neuman WF, Hursh JB, Boyd J, et al. On the mechanism of skeletal fixation of radium. *Ann NY Acad Sci* 1955;62:125-36.
4. El-Amm J, Aragon-Ching JB. Targeting bone metastases in metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10(1):11-19.
5. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1384-93.
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
7. Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC, et al. Efficacy and safety of radium dichloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel in the phase 3 ALSYMPCA trial [ASCO abstract 5068]. *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl).
8. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. 3-Year follow-up of chemotherapy following radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (Pts) with symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. Abstract presented at: the European Cancer Congress 2015. Vienna, Austria. Abstract 2510.
9. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 in an international early access program (EAP): Effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP) patients. *J Clin Oncol* 33(suppl; abstr): 5034, 2015.
10. Sartor AO, Fernandez DC, Morris MJ, et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol* 33(suppl; abstr): 5063, 2015.
11. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1306-16.

Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga

IGNACIO DURÁN MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Cada año se diagnostican en España unos 14.000 nuevos casos de cáncer de vejiga situando a esta neoplasia en la 4ª en frecuencia en los varones (1). A pesar de su alta incidencia, que convierte a este tumor en un problema de salud de primer orden, los resultados terapéuticos a lo largo de las últimas 2 décadas han sido sub-óptimos con escasos avances. El tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea se ha fundamentado en esquemas de quimioterapia basados en cisplatino y ha pivotado alrededor de dos combinaciones: M-VAC y cisplatino-Gemcitabina (2,3). Adicionalmente para aquellos pacientes cuya situación clínica o analítica compromete la administración de cisplatino [pacientes *unfit*] se han desarrollado esquemas alternativos consistentes en combinaciones de carboplatino con gemcitabina o en agentes únicos (4,5). En segundas y ulteriores líneas durante décadas no ha existido un tratamiento estándar dado que ningún fármaco ha sido capaz de demostrar un beneficio neto en supervivencia global en este contexto y se han usado taxanos o alcaloides de la vinca como vinflunina (6).

Con estas herramientas terapéuticas los resultados en salud son claramente insuficientes con una supervivencia a los 5 años para los pacientes con enfermedad avanzada entorno a un 5-10% (7,8). La llegada de nuevas alternativas terapéuticas es obligada en este contexto.

INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE VEJIGA

Ya en 1976 Morales y cols. demostraron como la instilación de pequeñas cantidades del bacilo de Calmette-Guerin en la vejiga de pacientes con tumores no músculo infiltrantes inducía una respuesta inmune efectiva contra las células tumorales y disminuía las recurren-

cias y progresiones (9). Ulteriores estudios han puesto de manifiesto como los tumores vesicales acumulan un importante número de mutaciones somáticas lo cual hace de esta neoplasia una candidata idónea a tratamientos basados en la estimulación del propio sistema inmune del paciente (10).

ANTI PD-L1, ANTI-PD1 Y ANTI-CTLA-4

En los últimos 5 años hemos sido testigos del desarrollo de fármacos dirigidos a bloquear los denominados puntos de control del sistema inmunológico. Estos constituyen un mecanismo fisiológico para evitar la autoinmunidad o el agotamiento de una respuesta inmune sostenida. Las células tumorales son capaces de estimularlos de forma patológica e inhibir la respuesta inmunológica antineoplásica. El receptor linfocitario *Programmed Death-1* [PD-1] y su ligando PD-L1 así como el receptor *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) y sus ligando B7-1 y B7-2 son los dos sistemas más ampliamente estudiados. Fármacos dirigidos a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab y avelumab) junto con moléculas anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) y anti-CTLA-4 (pembrolizumab y tremelimumab) están siendo testados en cáncer urotelial en distintos contextos clínicos con resultados muy prometedores.

ESTUDIOS DE INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA

Pacientes Fit

En el momento actual hay varios estudios en marcha testando la actividad de distintos inmunoterápicos. Cabe destacar entre otros el ensayo internacional en fase III DANUBE (NCT02516241) que testa la actividad de

durvalumab (anti-PDL1) frente a la combinación de durvalumab-tremelimumab (anti-PD-L1 + Anti-CTLA-4) frente a tratamiento convencional con platino y gemcitabina. Este ensayo acaba de cerrar su reclutamiento y aun están pendientes los resultados.

Pacientes Unfit

En este contexto deben destacarse los resultados del estudio IMVIGOR-210 en su cohorte 1, un estudio en fase II en el que 119 pacientes con cáncer urotelial avanzado y que eran *unfit* para tratamiento con cisplatino fueron tratados con el anti-PD-L1 atezolizumab. La supervivencia global fue muy superior a los datos históricos aproximándose a los 16 meses. El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 o del grupo pronóstico clínico. Estos resultados, recientemente publicados, muy probablemente cambien el estándar de tratamiento de estos pacientes (11).

SEGUNDA LÍNEA

Hasta 6 estudios con distintos inmunoterápicos han sido comunicados. En este contexto hay que destacar los resultados de dos ensayos completados con atezolizumab y pembrolizumab respectivamente. El primero (Estudio IMVIGOR 210-Cohorte 2) fue un ensayo en fase II de un solo brazo donde pacientes previamente tratados con quimioterapia recibieron atezolizumab. Se observó un impacto positivo en OS en relación a datos históricos que fue más marcado para aquellos pacientes cuyos tumores sobre expresaban PD-L1 (12). En una línea similar un estudio en fase III posterior recientemente presentado, comparó pembrolizumab frente a tratamiento quimioterápico (docetaxel, paclitaxel o vinflunina) confirmando un beneficio tanto en tasas de respuesta como en supervivencia global y perfil de seguridad para el tratamiento inmunoterápico (13). Estamos pendientes del reporte de otros estudios fase III en este contexto.

En base a estos datos, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) aprobó en mayo de 2016 el uso de atezolizumab para el tratamiento de pacientes con tumores uroteliales que habían progresado a tratamiento con quimioterapia previa. Pembrolizumab y durvalumab han entrado en un proceso de revisión acelerada y probablemente recibirán aprobación próximamente en este contexto.

INMUNOTERAPIA EN OTROS CONTEXTOS CLÍNICOS

En el momento actual se están llevando a cabo estudios en el ámbito de la neo-adyuvancia, adyuvancia y en mantenimiento tras una primera línea de tratamiento

sistémico. Cabe mencionar entre otros el estudio ABA-CUS donde Atezolizumab se testa en neoadyuvancia (NCT02662309) o estudios de adyuvancia con nivolumab (NCT02632409) o de mantenimiento con avelumab (NCT02603432).

LIMITACIONES DE LA INMUNOTERAPIA

A pesar de los resultados exitosos hay todavía áreas de mejora en la inmunoterapia. La principal es la selección de pacientes. Los tratamientos dirigidos a PD-1, PD-L1 o CTLA-4 no benefician a todos los pacientes y tienen un coste elevado. Resulta por tanto imperativo identificar biomarcadores que puedan identificar a aquellos pacientes con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunoterápico (14,15).

CONCLUSIÓN

Sin duda la inmunoterapia ha abierto una nueva alternativa terapéutica en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con resultados prometedores en términos de supervivencia global y tolerabilidad. Sin embargo se ha de seguir trabajando en la identificación de biomarcadores predictores de respuesta y en la integración del tratamiento citotóxico “tradicional” en este nuevo escenario terapéutico. No ha de olvidarse tampoco el nuevo perfil tóxico de estos fármacos que debe ser conocido por el oncólogo pues la identificación temprana y el tratamiento precoz de las toxicidades producidas por estos fármacos son fundamentales para su resolución sin consecuencias graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/Jan/2017.
2. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602-8.
3. Loehrer PJ S, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1066-73.
4. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
5. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate carboplatin and vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.

6. Bladder Cancer. V2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (Accessed August 24, 2016, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
7. Pal SK, Lin YI, Yuh B, et al. Conditional Survival in de novo Metastatic Urothelial Carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0136622.
8. SEER Cancer Statistics Factsheets: Bladder Cancer. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (Accessed August 12, 2016, at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>).
9. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3.
10. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. K Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013 Jul 11;499(7457):214-8.
11. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Dec 7.
12. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
13. Bellmunt J et al. Keynote-045 An open-label Phase III Study of Pembrolizumab Vs Investigators Choice of Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. STIC 2016. Oral presentation.
14. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8.
15. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350:207-11.

De la teoría a la práctica: datos de pazopanib en la vida real

BEGOÑA PÉREZ VALDERRAMA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La incidencia del carcinoma de células renales está aumentando en los países desarrollados. El carcinoma renal metastásico (CCRm) es una enfermedad incurable que requiere tratamiento sistémico. En los últimos años, varios tratamientos diana han sido aprobados para el tratamiento de primera línea del CCRm, y actualmente son consideradas estándar. Así, los diferentes ensayos clínicos pivotaes establecieron que sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab + IFN- α aumentaban la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con carcinoma de riesgo favorable (RF) e intermedio (RI) (1-4), y que temsirolimus aumentaba la supervivencia global (SG) en pacientes de pobre riesgo (RP) (5).

Pazopanib es un inhibidor oral de la angiogénesis multiquinasa de administración oral que actúa específicamente sobre el VEGFR, PGFR y c-Kit. En un primer ensayo en fase II de pazopanib frente a placebo, la tasa de respuestas de pazopanib fue del 35% y la mediana de SLP de 11,9 meses (6). Posteriormente, se realizó un ensayo fase III con 435 pacientes no tratados previamente o que habían recibido solo citocinas, comparando pazopanib 800 mg/día frente a placebo con una aleatorización 2:1. Pazopanib mejoró la tasa de respuestas (30% frente a 3%, $p < 0,001$), y la SLP (9,2 frente a 4,2 meses, HR 0,46; $p < 0,0001$). En la población previamente no tratada, la mediana de SLP fue de 11,1 frente a 2,8 meses (HR 0,40; $p < 0,0001$). Un análisis actualizado de supervivencia no mostró diferencias significativas en SG (22,9 frente a 20,5 meses, HR 0,91) debido al temprano y frecuente cruce entre brazos. Pazopanib fue bien tolerado, siendo los efectos secundarios principales astenia, HTA, diarrea, cambios en la coloración del cabello y hepatotoxicidad, generalmente leve y reversible (7,8).

En el año 2013 se publicó el estudio COMPARZ, estudio en fase III que randomizó a 1.100 pacientes con CCRm de células claras a recibir pazopanib a dosis de 800 mg/día frente a sunitinib 50 mg/día durante 4 sema-

nas seguido de dos semanas sin tratamiento. Pazopanib fue no inferior a sunitinib con respecto a SLP y SG: según revisión independiente, la mediana de SLP fue de 8,4 meses con pazopanib y 9,5 meses con sunitinib (HR: 1,05). La SG fue 28,4 meses en el grupo de pazopanib frente a 29,3 meses en el grupo de sunitinib (HR: 0,91). Los pacientes tratado con sunitinib tuvieron una mayor incidencia de astenia, síndrome palmo-plantar y trombocitopenia, mientras que los pacientes tratados con pazopanib tuvieron una mayor incidencia de elevación de los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) (9,10). Posteriormente se publicaron los resultados del estudio PISCES, cuyo objetivo principal fue evaluar las preferencias por parte de los pacientes a recibir pazopanib o sunitinib. Así, un total de 169 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con pazopanib (800 mg/día) por 10 semanas y, tras 2 semanas de lavado, sunitinib (50 mg/día durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso con placebo y 50 mg/día durante 4 semanas más), o la secuencia inversa. Tras finalizar las 22 semanas del estudio y tras haber recibido ambos fármacos, la mayoría de los pacientes prefirieron pazopanib (70%) frente a sunitinib (22%); un 8% no mostró preferencia por uno u otro tratamiento ($p < 0,001$). Los efectos adversos fueron consistentes con el perfil conocido de cada fármaco (11).

A pesar de todo lo anterior, disponemos de muy poca información sobre la efectividad y seguridad de pazopanib en pacientes fuera de ensayos clínicos, así como de la efectividad de segundas y subsiguientes líneas de tratamiento tras pazopanib, ya que no se ha realizado un estudio de acceso expandido en pacientes con CCRm en práctica clínica habitual.

Inicialmente se comunicaron las experiencias de centros como el del MDA (12), redes comunitarias como la US Oncology (13) así como registros nacionales como el de la República Checa (14), con un número pequeño de pacientes. En el año 2016 se publicaron los resultados

del estudio SPAZO. Se trata de un estudio observacional retrospectivo nacional, en el que se recogieron los datos de 278 pacientes con CCRm tratados con pazopanib en primera línea en 34 centros en España. Los objetivos principales de estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica habitual, así como validar la clasificación del International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) para pazopanib en primera línea. La tasa de respuestas de pacientes tratados con pazopanib en primera línea fue del 30,3% (RF: 44%; RI: 30%; RP: 17,3%). La mediana de SLP de la población global fue 11 meses (32 en RF, 11 en RI y 4 en RP). La mediana de SG y SG a 2 años fueron 22 meses y 48,1 % respectivamente (RF: no alcanzada y 81,6%; RI: 22 y 48,7%; RP: 7 y 18,8%) (Tabla I). Pazopanib fue bien tolerado y no se registraron toxicidades inesperadas o muertes tóxicas (15).

Recientemente se han publicado los datos del IMDC con 7438 pacientes con CCRm tratados en primera línea según práctica clínica habitual con sunitinib (n = 6519), o con pazopanib (n = 919). Con una mediana de seguimiento de 40,4 meses, no hubo diferencias significativas en SG entre sunitinib y pazopanib (22,3 meses vs. 22,6 meses, HR = 1,03, p = 0,65). Tampoco hubo diferencias

en SLP (8.4 vs. 8.3 meses, HR = 1,08, p = 0,17) ni en tasa de respuesta (30% vs. 28%, p = 0,15) (16).

En cuanto al tratamiento de segunda línea, la efectividad de la misma tras pazopanib tampoco había sido evaluada, dado que los estudios pivotaes con everolimus y axitinib no incluían pacientes tratados en primera línea con pazopanib. La eficacia de las segunda líneas en el estudio SPAZO fue similar a las reportadas tras otros tratamientos diana tales como sunitinib, sin encontrar diferencias significativas entre inhibidores de tirosín-quinasa o inhibidores de mTOR tras ajustar por factores pronósticos del IMDC (Tabla II) (17). Sin embargo, la clasificación pronóstica del IMDC no ha sido aún validada para pacientes que reciben pazopanib en primera línea. Además, el tamaño muestral no fue suficientemente grande como para hacer una comparación de la efectividad entre inhibidores de mTOR e inhibidores de tirosín-quinasa para cada grupo pronóstico. Por ello, el grupo SOGUG ha decidido llevar a cabo el estudio SPAZO-2, que aumentará el tamaño muestral del estudio SPAZO con nuevos pacientes pertenecientes a más centros españoles, además de prolongar el seguimiento de los pacientes ya incluidos en el anterior, con el objetivo de obtener una mayor información sobre esta cuestión.

TABLA I
RESULTADOS DEL SPAZO Y DEL IMDC

	SPAZO				IMDC			
	Global	RF	RI	RP	Global	RF	RI	RP
RC	4,6%	4,0%	6,5%	0%				
TR	30,3%	44,0%	30,2%	17,3%				
TR+EE	73,9%	94,0%	73,4%	55,8%				
SLP mediana (IC 95%)	11,1 (9-13)	32,4 (14-50)	11,1 (9-13)	4 (2-6)				
SG mediana (IC 95%)	22,2 (16-29)	NR	21,6 (13-30)	7,1 (4-10)	22 (20-26)	NR	27	8,8
SG-2 años (IC 95%)	48,1% (41-55)	81,6% (68-94)	48,7% (39-57)	18,4% (8-28)	47 % (42-52)	75% (65-82)	53% (46-59)	7% (2-16)

N = 241 pacientes evaluables. IMDC: *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Data Consortium*. RF riesgo favorable. RI: riesgo intermedio. RP: riesgo pobre. SLP: supervivencia libre de progression (meses). SG: supervivencia global (meses). IC 95%: intervalo de confianza del 95%. TR: tasa de respuesta. RC: respuesta completa. EE: enfermedad estable. NA: no alcanzada.

TABLA II
EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES EN PROGRESIÓN A PAZOPANIB (n = 95)

	<i>Tratamiento de 2ª línea tras progresión a pazopanib</i>				
	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Cualquier Anti-VEGF</i>	<i>Cualquier imTOR</i>	<i>Axitinib en 2ª línea</i>	<i>Everolimus en 2ª línea</i>
N	95	43	52	27	49
TR + EE	41,5%	43,3%	40%	44,4%	40,6%
SLP mediana (meses)	4,7	6,1	3,8	6,5	4,7
(IC 95%)	(2,4 – 6,9)	(3,1 – 9)	(1,9 – 5,7)	(3,3 – 9,7)	(2,7 – 6,7)
• IMDC RF	9,7 (5,1 – 14,3)	10,5 (6,3 – 14,3)	3,3 ND	10,5 (4,1 – 16,9)	3,3 ND
• IMDC RI	5,1 (2 – 8,2)	6,5 (1,6 – 11,3)	4,7 (2,6 – 6,7)	6,5 (1,7 – 11,2)	4,7 (2,7 – 6,3)
• IMDC RP	2,4 (1,2 – 3,6)	2,4 (1 – 4)	2,3 (1,1 – 3,6)	1,8 (1 – 4)	2,3 (1,1 – 3,6)
HR de SLP ajustada por IMDC (IC 95%)		0,83 (0,5 – 1,4)		0,79 (0,4 – 1,5)	
SG 1-año (IC 95%)	40,6% (29 – 52%)	37,3% (27 – 47%)	43,1% (28 – 58%)	32,6% (8 – 56%)	41,4% (26 – 56%)
SG 1-año (IC 95%)	40,6% (29 – 52%)	37,3% (27 – 47%)	43,1% (28 – 58%)	32,6% (8 – 56%)	41,4% (26 – 56%)
SG mediana (meses)	9,43	10,3	8,7	9,4	8,5
(95% IC)	(7,5 – 11,3)	(7,6 – 13)	(5,6 – 11,7)	(7,2 – 11,7)	(6,5 – 10,4)
• IMDC RF	18,6 (11,3 – 25,8)	13,8 (6 – 21)	18,6 ND	20,1 (3 – 37,3)	18,6 ND
• IMDC RI	10,3 (5,9 – 14,7)	10,3 (6 – 14,5)	10,3 (2,2 – 18,3)	10,3 (5,3 – 15,4)	10,3 (4,1 – 16,4)
• IMDC RP	6,4 (5,2 – 7,5)	7,9 (6 – 9,7)	5,7 (1 – 10,9)	7,9 (6,4 – 9,4)	5,7 (1 – 10,9)
HR de SG ajustada por IMDC (IC 95%)		0,87 (0,5 – 1,5)		0,73 (0,4 – 1,4)	

Anti-VEGF: Tratamiento contra el factor de crecimiento endothelial vascular. imTOR: inhibidores de mTOR. HR: hazard ratio. TR: tasa de respuesta. EE: enfermedad estable. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. IMDC: modelo pronóstico para segunda línea del International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium. RF: riesgo favorable. RI riesgo intermedio. RP: riesgo pobre. ND: no disponible.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;27:3584-90.
- 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.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137-43.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, 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.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- 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: 475-80.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, 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.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomized, 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(6): 1287-96.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-31.

10. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *New England Journal of Medicine* 2014; 370:1769-1770.
11. Escudier B, Porta C, Bono P, et al: Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol* 2014; 32:1412-18.
12. Matrana M, Tharakeswara B, Shetty A, et al. Outcomes of unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with front-line pazopanib therapy. *ECC 2013*, abstr 2779.
13. Vogelzang NJ, Hackshaw MD, Hutson TE. *ESMO 2014*;abstr 5804.
14. Poprach A, Bortlíček Z, Büchler T, et al. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Med Oncol* 2012;29(5):3314-20.
15. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Rodríguez Sánchez A, et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: The Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol* 2016;27(4):706-71.
16. José Manuel Ruiz-Morales, Marcin Swierkowski, J. Connor Wells, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer* 2016;65:102-8.
17. Arranz Arija JA, Pérez-Valderrama B, Rodríguez Sánchez A, et al. Effectiveness of second-line targeted therapies after pazopanib in metastatic renal carcinoma. Results of the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *European Cancer Congress 2015 (ECC 2015)*. Abstr 2638.

Segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): nivolumab

ROSARIO GARCÍA CAMPELO, JOAQUÍN MOSQUERA MARTÍNEZ, CRISTINA REBOREDO RENDO

Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario A Coruña. A Coruña

Lung cancer is among the main causes of cancer-related deaths worldwide. In the last decade, several improvements in NSCLC therapy with the development of novel targeted cancer therapies have emerged, although these agents are active only in a subset of patients whose tumors harbor specific genetic alterations. In contrast, and focusing on the second line setting, historically there have been few options to treat NSCLC.

Programmed cell death 1 (PD-1) is a T-cell surface receptor that inhibits immune response when bound to its ligands (PDL1 or PD-L2) present in normal human cells as well as in cancer cells. PD-1 is the target of immunotherapeutic agents such as nivolumab. Nivolumab is a fully human IgG4 antibody that enhances the immune response against cancer. Immune checkpoint inhibitors, such as nivolumab, have already been studied in many neoplasms and although numerous studies are ongoing, non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of solid tumors with more advanced nivolumab development.

Nivolumab has been evaluated in the Phase Ib dose-escalation trial Checkmate 003 in 129 heavily pretreated NSCLC patients. It was administered at 1, 3, and 10 mg/kg i.v. every 2 weeks for up to 96 weeks. Median OS for 3mg/kg cohort was longer than mOS for 1 and 10 mg/kg (14.9 vs. 9.2 months). Median progression-free survival (mPFS) was 2.3 months, median duration of response was 17.0 months, and the overall response rate (ORR) was 17%, similar for squamous and non-squamous NSCLC. The dose of 3 mg/kg every 2 weeks of nivolumab was determined as the dose to be employed in further trials. CheckMate 063, a Phase II, single-arm trial, evaluated nivolumab activity in 117 pretreated advanced squamous NSCLC patients. ORR was the primary endpoint. About 14.6% of patients obtained a response and 26% had stable disease (SD).

After these promising results, nivolumab was compared with chemotherapy in two randomized Phase III trials in

second line in advanced squamous and non-squamous NSCLC. CheckMate 017 a randomized open-label Phase III trial, compared nivolumab or docetaxel in advanced squamous NSCLC after progression to first-line chemotherapy. OS was the primary endpoint, and it was significantly longer in the nivolumab arm compared to docetaxel (9.3 vs. 6.0 months). In the experimental arm, ORR (20 vs. 9%) and PFS (3.5 vs. 2.8 months; hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI 0.47–0.81; $p < 0.001$) were also increased. There was no correlation between PD-L1 expression and nivolumab activity, although PD-L1 analysis was performed retrospectively.

With a very similar design, nivolumab was also compared to docetaxel in the CheckMate 057 a randomized Phase III trial in non-squamous advanced NSCLC after platinum-based doublet chemotherapy. OS was the primary endpoint, and as previously seen in SCC, it was improved for nivolumab-treated patients (12.2 vs. 9.4 months, HR 0.73; 96%CI, 0.59–0.89; $p = 0.002$). OS rate at 1 year and 18 months was longer for the experimental arm (51 and 39% vs. 39 and 23%) in addition, there was an advantage also for ORR (19 vs. 12%) with a longer duration of response and a median time to response of 2.1 vs. 2.6 months. Immunotherapy was not superior to chemotherapy in terms of mPFS (2.3 and 4.2 months). PD-L1 expression was assessed retrospectively on archival or recent tumor issue. PD-L1 cutoff was ≥ 1 , ≥ 5 , and $\geq 10\%$. It was observed a relevant predictive association among OS, mPFS, ORR, and PD-L1 expression. In the subgroup analysis, no survival advantage was observed for never smokers nor for those with activating EGFR mutations. In general, nivolumab was well tolerated, and patients' performance status has been reported not to affect treatment tolerability. In the main two Phase III trials comparing nivolumab versus docetaxel, nivolumab was found to induce fewer grade 3–4 events than chemotherapy (7%–10% vs. 54%–55%, respectively).

TABLE 1
MAIN TRIALS EVALUATING NIVOLUMAB IN PREVIOUSLY TREATED NSCLC PATIENTS, FROM PHASE I TO PHASE III TRIALS, AND PRELIMINARY RESULTS OF ONGOING TRIALS

Gettinger et al.	Phase I Pretreated NSCLC	Nivolumab, q2w: - 1 mg/kg - 3 mg/kg - 10 mg/kg	129 pts	ORR: 17%. ORR by dose: • Nivo 1 mg/kg: 1% • Nivo 3 mg/kg: 24% • Nivo 10 mg/kg: 20% OS: 9.9 m (95% CI, 7.8 to 12.4); Nivo 3 mg/kg OS: 14.9 m; Nivo 1 mg/kg OS 9.2 m; 10 mg/kg 8.6 m
CheckMate 063, Rizvi et al.	Phase II third line SqNSCLC	Nivolumab - 3 mg/kg, q2w	117 pts	Response: PR = 14.5% (95% CI 8.7 to 22.2); SD = 26% (95% CI, 18 to 35) Median OS: 8.2 m (95% CI, 6.1 to 10.9)
CheckMate 017 (Brahmer et al.)	Phase III second line SqNSCLC	Nivolumab vs. docetaxel	135 pts vs. 137 pts	ORR: nivolumab 20% (95% CI, 14 to 28) vs. docetaxel 9% (95% CI, 5 to 15) (p = 0.008) Median OS: nivolumab 9.2 m (95% CI, 7.3 to 13.3) vs. docetaxel 6 m (95% CI, 5.1 to 7.3)
CheckMate 057 Borghaei et al.	Phase III second line Non-SqNSCLC	Nivolumab vs. docetaxel	287 pts vs. 268 pts	ORR: nivolumab 19% (95% CI, 15 to 24) vs. docetaxel 12% (95% CI, 9 to 17) (p = 0.02) Median OS: Nivo 12.2 m (95% CI, 9.7 to 15) vs. docetaxel 9.4 m (95% CI, 8.1 to 10.7)

ORR: Overall response rate; SD: Stable Disease; OS: Overall Survival; PR: Partial Response; PTS: patients.

The results of previous trials have been recently confirmed in a large (n = 824) ongoing study (CheckMate 153) conducted in community-based oncology centers. Among patients with advanced pretreated NSCLC, until now, no differences have been reported in terms of safety. Among the 395 patients evaluable for tumor response, 55 (14%) experienced a PR, and 194 (49%), a SD. No differences have been observed according to PD-L1 status or baseline performance status.

In the last years, new immune checkpoint inhibitors have emerged as effective treatments for the management of different tumors. Nivolumab has demonstrated to achieve a survival improvement over chemotherapy in patients with advanced previously treated NSCLC and a manageable toxicity profile. In fact, nivolumab has recently been approved in the US and in Europe as second-line monotherapy for metastatic NSCLCs, of both squamous and non-squamous histologies. However, many questions are still open and one of the main issues we need to solve in the near future are clearly related to patient selection.

Despite impressive treatment outcomes in a subset of patients who receive these immune therapies, many

patients with NSCLC fail to respond to anti-PD-1/PD-L1 and the identification of a biomarker to select these patients remains highly sought after.

RECOMENDED REFERENCES

1. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2004–12.
2. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):257–65.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39.
5. Hussein M, McCleod M, Chandler J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in an ongoing trial of a PD-L1+/- patient population with metastatic non-small cell lung cancer. 16th World Conference on Lung Cancer; September 6–9, 2015; Denver, CO.

Controversias del papel de nivolumab en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): monoterapia y/o tratamiento combinado

JESÚS CORRAL JAIME

Servicio de Oncología Médica. Unidad de Tumores Torácicos y Fase I. Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla

El estudio CheckMate 026 (1), presentado durante la celebración del Congreso de ESMO 2016, es un estudio de fase III, randomizado, que incluyó a 540 pacientes pre-seleccionados en base a la expresión inmunohistoquímica (IHC) de PD-L1 ($> = 1\%$) a recibir nivolumab a dosis de 3 mg/Kg cada 2 semanas hasta intolerancia o progresión de enfermedad vs. quimioterapia basada en platino a elección del investigador según subtipo histológico (cisplatino o carboplatino/pemetrexed con posibilidad de mantenimiento con pemetrexed en histología no escamosa y cisplatino o carboplatino/gemcitabina en caso de histología escamosa) en primera línea de tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) estadio IV EGFR y ALK no mutados.

El estudio no demostró su objetivo primario de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en pacientes con IHC de PD-L1 $> = 5\%$ a favor de nivolumab (4,2 meses vs. 5,9 meses, HR = 1,15). Lo mismo se observó en sus objetivos secundarios: supervivencia global (SG) (14,4 meses vs. 13,2 meses, HR = 1,07) y tasa de respuesta (ORR) (26,1% vs. 33,5%), que resultaron desfavorables para la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia. Aunque el número de pacientes con histología escamosa fue solo del 25% del total de la población incluida, en el análisis por subgrupos se observó un beneficio en términos de supervivencia en esta subpoblación. Por último, se confirmó el mejor perfil de toxicidad de nivolumab frente a la quimioterapia ya observado en el contexto de los estudios de pacientes pretratados (2,3), con una tasa de toxicidad grado 3-4 del 17,6% frente al 50,6% de la quimioterapia.

Estos datos fueron completamente opuestos a los obtenidos en el estudio KeyNote 024 (4), de diseño similar pero comparando pembrolizumab a dosis fija de 200 mg/3 semanas (duración máxima de tratamiento 2 años) frente a quimioterapia (usando los mismos esquemas de tratamiento según subtipo histológico a criterio

del investigador) en pacientes seleccionados de acuerdo a la expresión de PD-L1 $> = 50\%$ (aprox 25% población global). En este caso el estudio resultó positivo en su objetivo primario de SLP (10,3 meses vs. 6 meses, HR = 0,60), así como en SG (70% vs. 54% de pacientes vivos en 1 año, HR = 0,6) y ORR (44,8% vs. 27,8%), con un mejor perfil de toxicidad (toxicidad grado 3-4 de pembrolizumab del 26,6% frente al 53,3% de la quimioterapia), posicionando a pembrolizumab como nuevo estándar de tratamiento en primera línea de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico independientemente de la histología y con los criterios habituales de inclusión/exclusión para la inmunoterapia en PD-L1 $+ > = 50\%$, y llevando a su aprobación por la FDA en octubre de 2016.

Mucho se ha discutido acerca de las posibles diferencias entre los resultados de ambos estudios previamente presentados:

- Disbalance entre la población de peor pronóstico o baja sensibilidad a la inmunoterapia que recibió nivolumab (menor % de mujeres con mayor volumen de enfermedad metastásica, sobre todo hepática) frente a quimioterapia (mayor % de pacientes con alta expresión de PD-L1), aunque datos parecidos se observaron en el estudio KeyNote 024, con un mayor % de pacientes con afectación cerebral tratados con pembrolizumab.
- Diferencias en el diseño de los ensayos clínicos (Tabla I).

Aunque no se conoce el porqué de la divergencia de los resultados, lo que está claro es que los datos del estudio de nivolumab en primera línea no son consistentes con los previamente reportados en el estudio CheckMate 012 (5), estudio de fase I con una cohorte de 52 pacientes previamente no tratados ni seleccionados por PD-L1, donde la ORR en pacientes con expresión de PD-L1 $> = 50\%$ tratados con nivolumab resultó del 50%, alcanzando éstos una SLP de 8,3 meses y una SG del 83% al

TABLA I
DIFERENCIAS EN EL DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CHECKMATE026 Y KEYNOTE024

	<i>KeyNote024</i>	<i>CheckMate026</i>
<i>Biopsia tumoral</i>	<i>Tras enfermedad metastásica</i>	<i>Hasta 6 meses previo a inclusión</i>
PD-L1 cut-off	50% (22C3 clone)	5% (28-8 clone)
Prevalencia	30%	50%
Intervalo TAC	9 semanas	6 semanas
Objetivo Primario	SLP (RECIST)	SLP (IRRC)
Nunca fumadores	3%	11%
Histología escamosa	19%	24%
SLP QT comparador	6,0 meses	5,9 meses
ORR (50% cut-off)	45%	34%
Exposición	7 meses	3,7 meses
Toxicidad grade 3-4	7%	9,7%

año de tratamiento. Asimismo, dentro del mismo estudio, y analizando la cohorte de 78 pacientes tratados con la asociación de nivolumab e ipilimumab (6), la ORR aumentó al 57% y 92%, respectivamente, en pacientes PD-L1 > 1% y 50%, así como la SLP (12,7 meses y no alcanzada-NR) y SG en 1 año (87% y 100%), con un aumento de la toxicidad grado 3-4 en torno al 33-37%. También resultaron esperanzadores los resultados obtenidos con la asociación de quimioterapia a nivolumab (7) en el mismo estudio y contexto clínico, con una ORR del 47% (en combinación con cisplatino/pemetrexed) y 43% (carboplatino/paclitaxel), una SLP de 6,8 meses (cisplatino/pemetrexed) y 7,1 meses (carboplatino/paclitaxel) y, finalmente, una SG de 19,2 meses (cisplatino/pemetrexed) y un 85% de pacientes vivos en 1 año (carboplatino/paclitaxel), a costa de nuevo de un incremento considerable de toxicidad grado 3-4 (45%).

En un futuro próximo, los resultados del estudio CheckMate 227 (Fig. 1), que compara en primera línea de pacientes con CNMP avanzado independientemente de la histología las opciones de tratamiento de nivolumab vs. nivolumab asociado a ipilimumab vs. quimioterapia en pacientes con PD-L1 positivo y negativo, actualmente ya cerrado para reclutamiento la cohorte de pacientes PD-L1 positivo, posicionarán definitivamente a nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab, como un nuevo estándar de tratamiento compitiendo directamente frente al ya aprobado pembrolizumab, aunque potencialmente siendo de utilidad en un % mayor de pacientes, si se consolidan los datos preliminares en términos de eficacia del estudio CheckMate 012 en pacientes PD-L1 > 1%. Asimismo, múltiples ensayos clínicos de fase III con otros agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1 en marcha tratarán de posicionar la combinación de quimioterapia + inmunoterapia en este contexto clínico, incluyendo a pacientes PD-L1 positivo y negativo. Los datos más avanzados

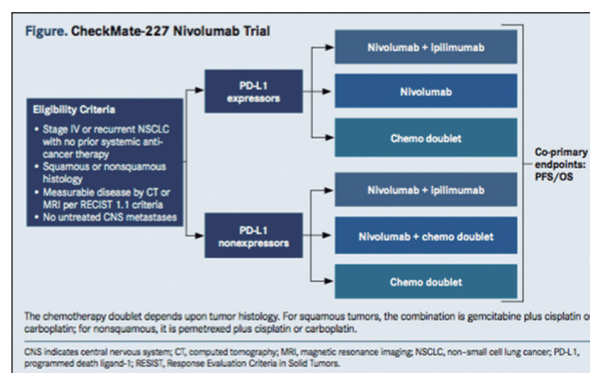


Fig. 1. Diseño del estudio CheckMate227.

parten del estudio KeyNote 026 (7), estudio de fase II randomizado que compara la quimioterapia de primera línea según esquema carboplatino/pemetrexed 4-6 ciclos y posibilidad de pemetrexed de mantenimiento frente a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (máximo 2 años), en pacientes con CNMP avanzado de histología no escamosa, EGFR y ALK nativos, sin selección en base a la expresión de PD-L1. Los resultados preliminares de este estudio demostraron con aumento de tasa de ORR (55% total, 80% PD-L1 >= 50%) y rapidez de actuación (6 semanas vs. 11 semanas-potencial utilidad en pacientes clínicamente muy sintomáticos o con elevada carga tumoral), independientemente de la expresión de la expresión de PD-L1. También se observó un beneficio del tratamiento combinado en términos de SLP (13 vs. 8,9 meses, HR = 0,53) aunque sin beneficio preliminar en SG y con un aumento del riesgo de toxicidad G3-4 (39% vs. 26%).

Como conclusión, y a la espera de los múltiples estudios pendientes de resultados y/o en marcha, está claro que la inmunoterapia representa hoy en día el tratamiento de elección en pacientes con CNMP avanzado en pri-

mera línea si existe sobre-expresión de PD-L1 por IHC en $\geq 50\%$. Quizás en breve, la unión de nivolumab e ipilimumab mejore estos resultados y amplíe el número de pacientes candidato, y la unión de inmunoterapia con quimioterapia mejore los resultados respecto a la quimioterapia en pacientes PD-L1 negativo, siempre balanceando los datos de eficacia y toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Socinski M, et al. CheckMate 026: A Phase 3 Trial of Nivolumab vs. Investigator's Choice (IC) of Platinum-Based Doublet Chemotherapy (PT-DC) as First-Line Therapy for Stage IV/ Recurrent Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) – Positive NS-CLC. ESMO 2016 (LBA 07).
2. Brahmer J, Keckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in advanced Nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab vs. chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375: 1823-33.
5. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2980-7.
6. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus Ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (CheckMate012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):31-41.
7. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2969-79.
8. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open -label KEYNOTE021 study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1497-508.

El valor de la selección de pacientes en nsccl: tratamiento de segunda línea en pacientes pd-l1 positivo

JAVIER DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid

PD-L1 es una proteína que expresa el tumor y que se une al receptor PD-1 del linfocito para inactivarlo. Su expresión puede ser determinada a través de técnicas de inmunohistoquímica.

El desarrollo clínico de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de pulmón, un anticuerpo anti-PD-1, ha venido definido por la selección de pacientes a través de la expresión de PD-L1. A pesar de la variabilidad de la expresión de PD-L1 dentro del tumor y por tanto, la posibilidad de tener resultados discordantes, los datos en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global observados en los ensayos clínicos de pembrolizumab avalan el empleo del anticuerpo Dako PD-L1 CRA (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) como test de selección.

En el ensayo fase I-II de pembrolizumab KEYNOTE-001 se observó una correlación entre la expresión del biomarcador y la eficacia clínica de pembrolizumab, mientras que no se observó un aumento de eficacia con respecto a docetaxel en aquellos pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1 (1). El análisis de PD-L1 diferenció tres grupos: expresión considerada negativa ($< 1\%$), expresión moderada (1-49%) y expresión muy positiva ($\geq 50\%$). Así, se evidenció un claro beneficio en respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el subgrupo con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$), sobre los otros grupos de pacientes con expresión poco positiva o negativa. La tasa de respuesta fue del 36,3% en PD-L1 muy positivos, frente al 13,2% en los débiles o 8,1% en los negativos o con expresión menor del 1%. Incluso con resultados similares en supervivencia entre los débilmente positivos y los negativos, las diferencias tienden a incrementarse en el tiempo, con un mayor porcentaje de supervivientes a los 12 meses en el grupo de débilmente positivos. Además, el desarrollo del procedimiento de análisis de la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 permitió poner a punto el test que fue empleado en el estudio KEYNOTE-010.

El estudio KEYNOTE-010 es un ensayo fase II-III abierto, multicéntrico, mundial, aleatorizado y de diseño adaptativo de dos pautas de administración de pembrolizumab frente a docetaxel en sujetos con CPNM (cáncer de pulmón no microcítico) localmente avanzado o metastásico que expresen PD-L1 y que han presentado progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico basado en platino (2). En este estudio KEYNOTE-010 la identificación y selección de pacientes según la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 se realizó mediante el test de Dako PD-L1 CRA (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Este procedimiento ha servido para consolidar este test como análisis diagnóstico de acompañamiento para la selección de pacientes en muestras de parafina de CPNM.

De los 2.222 pacientes que tenían muestras disponibles para valoración de la expresión de PD-L1 1.475 (66%) tenían expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales, incluyendo 633 (28%) pacientes con expresión en al menos el 50% de las células tumorales. 1.034 pacientes (70%) cumplían los criterios de inclusión y fueron aleatorizados.

Los resultados del ensayo pivotal de pembrolizumab KEYNOTE-010, confirmaron la correlación entre el nivel de expresión de PD-L1 y la eficacia clínica de Pembrolizumab.

En la población general del estudio (PD-L1 $\geq 1\%$), la supervivencia global fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel. Para pembrolizumab 2 mg/kg frente a docetaxel la HR fue de 0,71 (IC 95% 0,58-0,88; $p = 0,0008$) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel la HR fue de 0,61 (IC 95% 0,49-0,75; $p < 0,0001$). Las medianas de SG fueron de 10,4 meses (95% IC 9,4-11,9) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 meses (95% IC 10,0-17,3) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 8,5 meses (95% IC, 7,5-9,8) para el grupo de docetaxel. La tasa de supervivencia glo-

bal a un año fue del 43,2% (pembrolizumab 2 mg/kg), 52,3% (pembrolizumab 10 mg/kg) y 34,6% (docetaxel).

En la población con expresión de PD-L1 \geq 50% la supervivencia global fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel. Para pembrolizumab 2 mg/kg frente a docetaxel, la HR fue de 0,54 (95% IC 0,38–0,77; $p = 0,0002$) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel la HR fue 0,50 (0,36–0,70; $p < 0,0001$). Las medianas de SG fueron de 14,9 meses (95% IC 10,4–no alcanzada) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 17,3 meses (95% IC 11,8–no alcanzada) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 8,2 meses (95% IC, 6,4–10,7) para el grupo de docetaxel.

Las conclusiones de dos metanálisis independientes recientemente publicadas (3,4) sugieren una relación positiva entre la respuesta a los tratamientos y la expresión de PD-L1, así como la ausencia de beneficio adicional (respuesta y supervivencia) sobre docetaxel de estos fármacos en el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM con niveles PD-L1 $< 1\%$.

Los recientes datos de los ensayos de primera línea KEYNOTE-024 y KEYNOTE-021 han demostrado el beneficio que la selección adecuada en función de la expresión de PD-L1 puede aportar para la indicación de Pembrolizumab (5,6). De hecho, los datos del KEYNOTE-024 que demuestran la clara superioridad de pembrolizumab sobre la quimioterapia de primera línea en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ hacen presagiar que pembrolizumab pueda ser el estándar de tratamiento de primera línea en este tipo de enfermos, en sustitución de la quimioterapia convencional (7).

Por todo ello, la selección de pacientes mediante biomarcador permite utilizar el fármaco que mayor eficacia

va a producir y de este modo optimizar los resultados y conseguir el mayor uso racional de recursos. Por tanto, el estudio por inmunohistoquímica de PD-L1 se puede considerar un procedimiento imprescindible para seleccionar aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de la inmunoterapia en el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21):2018-28.
2. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
3. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget* 2016. DOI:10.18632/oncotarget.7582.
4. Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101: 75-85.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016.
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016. pii: S1470-2045(16)30498-3. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
7. Sul J, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016;21(5):643-50.

Inhibición de la angiogénesis: alternativa actual tras 1ª línea de quimioterapia

DOLORES ISLA CASADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

La angiogénesis juega un importante papel en el desarrollo del cáncer, en el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica. La vía VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) tiene un papel protagonista en este proceso, el bloqueo de VEGF inhibe la formación, proliferación y migración de nuevos vasos sanguíneos; pero hay otros factores que también influyen en la angiogénesis como FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), los cuales pueden estar condicionando la resistencia a inhibidores de VEGF.

Varios agentes con acción antiangiogénica han demostrado eficacia en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en combinación con quimioterapia, aunque en 1ª línea de tratamiento de CPNM avanzado el único activo es el anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGF bevacizumab (1,2).

En 2ª línea de tratamiento del CPNM sin mutación EGFR o traslocación ALK/ROS1, las opciones disponibles para la práctica clínica son las siguientes: pemetrexed (en CPNM no escamoso), docetaxel y erlotinib, consiguiendo resultados de eficacia discretos.

Afatinib ha demostrado ser superior en supervivencia a erlotinib en el estudio LUX-Lung 8 (3) en pacientes con CPNM escamoso, aunque es un fármaco no aprobado en nuestro país. La inmunoterapia con inhibidores de los controles inmunes ha conseguido también recientemente resultados positivos frente a docetaxel: nivolumab (4,5), pembrolizumab (en pacientes con expresión PD-L1 positiva) (6) y atezolizumab (aún no disponible en nuestro país) (7). Varios fármacos antiangiogénicos se han ensayado en combinación con quimioterapia (docetaxel), consiguiendo resultados positivos para supervivencia: ramucirumab (no aprobado por la Agencia Europa de Medicamentos (EMA)) (8) y nintedanib (9). Otros agentes antiangiogénicos no han demostrado eficacia significativa: sorafenib, vandetanib, sunitinib, aflibercept...

Nintedanib es un inhibidor triple angioquinasa que actúa contra VEGFR, PDGFR, FGFR, RET y Flt-3. Su eficacia aumenta en combinación con docetaxel. Se trata del único antiangiogénico aprobado en nuestro país en pacientes con adenocarcinoma de pulmón pretratados.

El Estudio LUME-Lung 1 (9) es un ensayo en fase III, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo, que se lleva a cabo en 1.314 pacientes con CPNM con estadio IV que han progresado a una línea de quimioterapia basada en platino, con o sin bevacizumab, y en él se compara nintedanib asociado a docetaxel con docetaxel asociado a placebo. Los pacientes tenían que tener un estado general ECOG 0-1 y cumplir los criterios de elegibilidad para fármacos antiangiogénicos. Su objetivo 1º era supervivencia libre de progresión el cual se alcanza (HR = 0,79, p = 0,0019). El objetivo 2º de supervivencia global se consigue también para la histología de adenocarcinoma (HR = 0,83, p = 0,0359), especialmente cuando el tiempo al inicio de la 1ª línea de tratamiento fue inferior a 9 meses, o cuando la mejor respuesta a esta 1ª línea fue progresión de la enfermedad, interpretándose que existe una relación estrecha entre la angiogénesis y la progresión rápida tumoral. La toxicidad del tratamiento fue manejable destacando diarrea, náuseas y vómitos y elevación de transaminasas, con baja frecuencia de efectos adversos relacionados con fármacos antiangiogénicos. El tratamiento no comprometió la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente a la hora de decidir la mejor opción de tratamiento en 2ª línea tras quimioterapia en CPNM tendremos que considerar factores relacionados con la respuesta a esa 1ª línea, factores del paciente (ECOG, tabaquismo), factores del tumor (biomarcadores: expresión de PDL1), y la toxicidad del tratamiento a administrar. Según estos factores, valoraremos en cada paciente cuál será la mejor secuencia de tratamientos que le ofrezca las mejores posibilidades de supervivencia.

Nintedanib se está ensayando en combinación con inhibidores de los controles inmunes, con EGFR-TKI, con quimioterapia con mejor tolerancia (nab-paclitaxel, docetaxel semanal), y se está también trabajando en la identificación de potenciales biomarcadores (Estudio LUME-BioNIS).

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. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:20-30.
3. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib vs. Erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:897-907.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373: 1627-39.
6. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Daniel Waterkamp D, et al. Atezolizumab vs. docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2016 [Epub ahead of print].
8. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
9. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib vs. docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.

Necitumumab y avances en el tratamiento de 1ª línea de cáncer de pulmón escamoso

EMILIO ESTEBAN, NOEMÍ VILLANUEVA, CARLOS ÁLVAREZ, PILAR SOLÍS, LAURA FAES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo el más común de todos los tumores y la principal causa de muerte por una patología tumoral en todo el mundo con 1,8 millones de nuevos casos y 1,6 millones de muertes cada año. Según su histología, el 85% de estos tumores se clasifican como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y más de la mitad en el momento de su diagnóstico se presentan como una enfermedad avanzada. A su vez, el subtipo histológico escamoso o epidermoide (CPE) representa el 30-40% del total con una mayor incidencia en la población masculina y fumadora, todo ello relacionado con un pronóstico desfavorable con respecto a otros como el adenocarcinoma. En general y sin entrar en diferencias histológicas, la quimioterapia ha demostrado prolongar y mejorar la calidad de vida en los pacientes con CPNM. Hoy día, la decisión terapéutica en primera línea de tratamiento se debe hacer en base a características tales como el estado general del paciente, la anatomía patológica diferenciando la histología escamosa de no escamosa y perfiles moleculares acompañantes. En base a esta distinción histológica y molecular, la mejoría en supervivencia alcanzada en los últimos 10 años ha sido en la histología no escamosa con la incorporación de agentes citotóxicos como el pemetrexed y antiangiogénicos como el bevacizumab asociados a platino, incluyendo el concepto de mantenimiento. De igual modo, la incorporación de agentes dirigidos a dianas moleculares anti-EGFR y anti-ALK han contribuido también a esta mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes en un restringido grupo de pacientes que presentan alguna de esas alteraciones o mutaciones. En ese sentido, las guías clínicas de sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan la determinación al diagnóstico de una enfermedad avanzada de EGFR, ALK y ROS en pacientes con histología no escamosa o nun-

ca fumadores. Existen otras dianas moleculares como HER2, Ret, cMet, BRAF o PD-L1 que previsiblemente formen parte en breve del algoritmo de tratamiento dirigido del CP (1).

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CPE

En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las alteraciones genómicas que ocurren en el CPE, encontrando potenciales dianas terapéuticas tales como PIK3CA, FGFR o DDR2 en una fracción importante de pacientes, si bien su validación clínica aún no se ha demostrado (2). Por otra parte, aunque las mutaciones activadoras del gen de EGFR son extremadamente raras en el subtipo escamoso, la sobre-expresión es frecuente (60-80% de los casos), algunos de los cuales presentan también alteraciones en el número de copias del gen, convirtiendo por ello al EGFR como un potencial objetivo terapéutico (3). En base a estos conocimientos, se ha desarrollado la molécula IMC-11F8 (necitumumab), un anticuerpo monoclonal (Mab) anti-EGFR humano recombinante, generado a partir de un fragmento de unión a antígeno (Fab) humano derivado de una biblioteca de expresión en fagos (Dyax Corporation) mediante selección contra células tumorales detectables por EGFR, diferenciándolo por ello de otros anticuerpos anti-EGFR de primera generación. Necitumumab actúa frente al EGFR bloqueando la unión del ligando a dicho receptor y su desarrollo clínico ha sido llevado a cabo principalmente en pacientes con CPNME. El ensayo SQUIRE (The SQUamous NSCLC treatment with the Inhibitor of EGFR REceptor) fue diseñado como un estudio abierto, con asignación aleatoria y multicéntrico comparando el tratamiento en primera

línea de necitumumab en combinación con gemcitabina y cisplatino frente a gemcitabina y cisplatino exclusivamente en pacientes con CPE y estadio IV. El trabajo incluyó un total de 1.093 pacientes estratificados por ECOG (0,1 vs. 2) y región geográfica demostrando una ventaja significativa en términos de supervivencia global (11,5 vs. 9,9 meses; HR 0,84; IC 95%: 0,74-0,96; p = 0,0012) a favor del grupo tratado con necitumumab asociado a la quimioterapia convencional. Esta ventaja fue aún mayor en los pacientes que demostraban algún porcentaje de sobreexpresión de EGFR y que recibieron la combinación de necitumumab (935 pacientes con EGFR sobre-expresado > 0%; 95% de la población incluida; 11,7 vs. 10 meses; HR 0,79; IC 95%: 0,69-0,92; p = 0,002) (Fig. 1) (4). Estos resultados comparativamente con otros estudios realizados en histología escamosa representan la primera evidencia de un avance significativo con respecto a la quimioterapia convencional y han supuesto la inclusión de la combinación de necitumumab asociado a cisplatino y gemcitabina como un nuevo estándar en primera línea para pacientes con CPE que sobreexpresan EGFR (Tabla I).

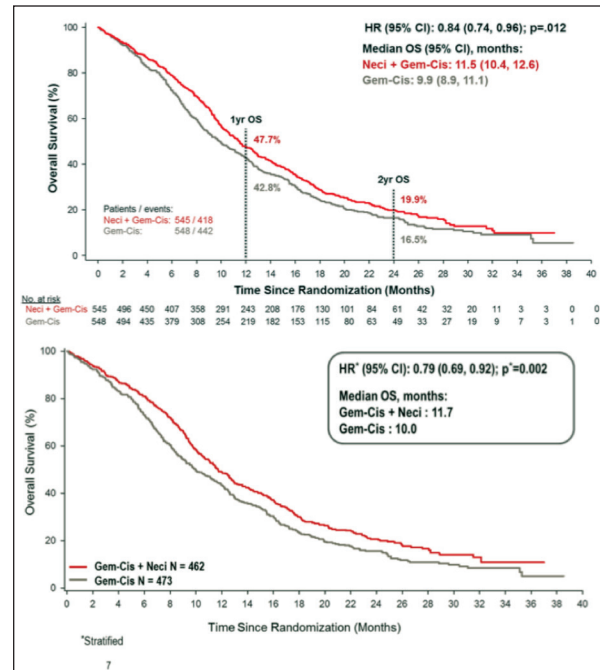


Fig. 1. Supervivencia Global Estudio SQUIRE, población global y con > 0% sobre-expresión EGFR.

TABLA I
ESTUDIOS COMPARATIVOS EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CPNM

Estudio	Régimen	Mediana SG, meses	
		Todos	Escamoso
Scagliotti et al. (n = 1725)	Pemetrexed-cisplatino	10,3	9,4
	Gemcitabine-cisplatino	10,3	10,8
Socinski et al. (n = 1052)	Nab-paclitaxel-carboplatino	12,1	10,7
	Paclitaxel-carboplatino	11,1	9,5
Shukuya et al. (n = 355)	Nedaplatin-docetaxel		13,6
	Cisplatino-docetaxel		11,4
GLOB3 (n = 380)	Vinorelbine-cisplatino	9,9	8,9
	Docetaxel-cisplatino	9,8	9,8
SWOG (n = 792)	Paclitaxel-carboplatino		8,8
	Vinorelbine-cisplatino		6,9
SQUIRE (n = 1093)	Necitumumab + CG		11,5
	Cisplatino + Gemcitabina (CG)		9,9
			(HR 0,84)
			Sobre-expresión > 0%
			(HR 0,79)
<i>Supervivencia Libre de Progresión</i>			
KEYNOTE-024 (n = 309)	Pembrolizumab	10	n = 56 pacientes
	Quimioterapia	6	
		(HR 0,50)	(HR 0,35; 95% IC 0,17-0,71)

Otro avance conseguido ha sido a partir de la incorporación de agentes inmunológicos que actúan sobre PD-1 y PD-L1. En ese sentido, se sabe que aproximadamente un 25% de los pacientes con CPNM sin previo tratamiento sistémico, sobreexpresan PD-L1 en membrana en al menos el 50% de las células tumorales analizadas sin tener en cuenta la intensidad de la tinción. Esos pacientes son los que parecen tener los mejores resultados terapéuticos con anticuerpos monoclonales humanizados altamente selectivos contra PD-1 (5). Recientemente se han publicado los resultados del estudio KEYNOTE-024 llevado a cabo en primera línea de tratamiento en 305 pacientes con CPNM con sobre-expresión de al menos el 50% de PD-L1 en muestra tumoral. En el mismo se comparó al pembrolizumab (anticuerpo monoclonal anti PD-1) como agente único frente a quimioterapia convencional. Los resultados del trabajo han demostrado una ventaja significativa en términos de mediana de supervivencia libre de progresión a favor del pembrolizumab (10 vs. 6 meses; HR 0,50; 95% IC: 0,37 a 0,68; $p < 0,001$) con una estimación de supervivencia global a los 6 meses del 80,2% vs. 72,4% (HR 0,60; 95% IC: 0,41 a 0,89; $p = 0,005$). No obstante, se debe de destacar que solo 56 pacientes (18%) de los incluidos en este trabajo tenían una histología escamosa (Fig. 2) (6).

En resumen, los últimos resultados así como los avances terapéuticos obtenidos en los pacientes con CPE están marcados por el enriquecimiento de la población en base a características moleculares e inmunológicas y no en el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos citotóxicos inespecíficos. Los próximos progresos terapéuticos estarán basados en el conocimiento de la mejor secuencia o combinación de los agentes conocidos y el desarrollo de otros cada vez más específicos para un tipo en concreto de alteración molecular y/o inmunológica dentro del concepto de la medicina de precisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Novello, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27(5):v1- v27. DOI:10.1093/annonc/mdw326.
- Liao RG, et al. Targeted therapy for squamous cell lung cancer. *Lung Cancer Manag* 2012;1:293–300.
- Rebecca S, et al. Genetic Changes in Squamous Cell Lung Cancer: A Review. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):924–33.
- Nick Thatcher, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015 www.thelancet.com/oncology http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00021-2.
- Chatterjee M, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1291–8.

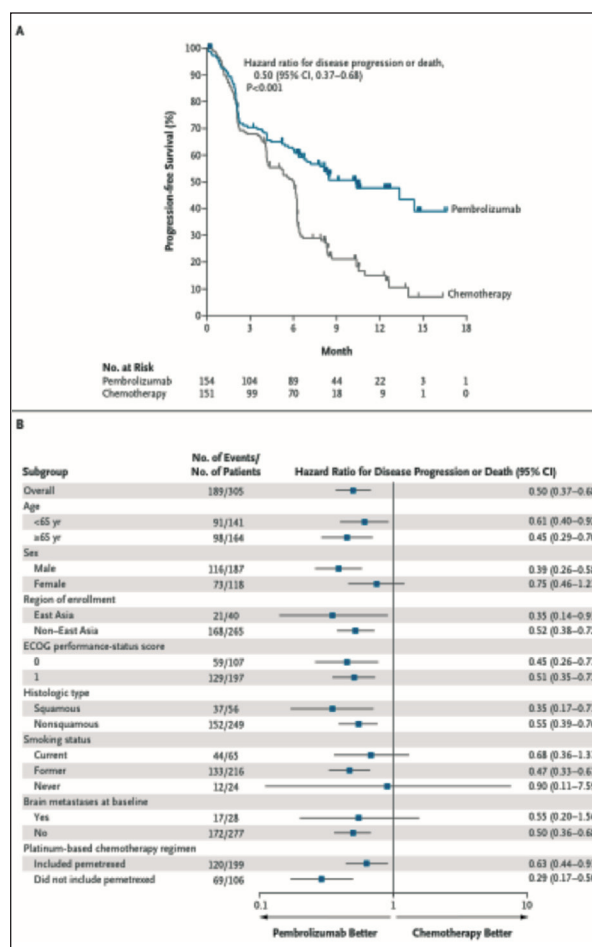


Fig. 2. Supervivencia Libre de Progresión estudio KEYNOTE 024.

- Martin Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* October 9, 2016, NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Scagliotti GV, 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.
- Socinski MA, et al. Nab-paclitaxel (abraxane)-based chemotherapy to treat elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a single center, randomized and open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055–62.
- Shukuya T, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1630–8.
- Tan EH, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin vs. docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1249–56.
- Kelly K, et al. Chemotherapy Outcomes by Histologic Subtypes of Non–Small-Cell Lung Cancer: Analysis of the Southwest Oncology Group Database for Antimicrotubule-Platinum Therapy. *Clin Lung Cancer* 2013;14:627–35.

ALK y ROS en cáncer de pulmón no microcítico: presente y futuro

JESÚS CORRAL JAIME

Servicio de Oncología Médica, Unidad de Tumores Torácicos y Fase I. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Recientes e importantes avances se han desarrollado en el abordaje diagnóstico y en el tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), sobre todo de estirpe no escamosa (60%). Por un lado, la tipificación molecular del adenocarcinoma (determinación de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico-EGFR, translocación de la quinasa del linfoma anaplásico-ALK y ROS-1) y el desarrollo de terapias dirigidas, ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes a 3,5 años, en el caso de presencia de mutación responsable y el uso de terapia específica (1).

La presencia de translocación de *ALK* en nuestro medio es del 3-5%. Su detección está considerada un factor pronóstico desfavorable (2). Crizotinib, primer inhibidor selectivo de ALK, ROS-1 y cMET en desarrollo, ha demostrado en el contexto de los pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación de ALK un aumento de tasa de respuesta (74% vs. 45%) y supervivencia libre de progresión (SLP) (10,9 vs. 7 meses, HR = 0,45; $p < 0,0001$) en comparación con la quimioterapia (3,4), y representa en la actualidad la opción de tratamiento estándar de primera línea en este contexto clínico. No se demostró diferencia en supervivencia global (SG) (SG en 1 año del 84% para crizotinib vs. 79% en el brazo de quimioterapia, HR = 0,82, $p = 0,36$), probablemente en relación con una tasa de *cross-over* del 70% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia a crizotinib. Los efectos adversos más comunes con crizotinib fueron: alteraciones visuales (71%), diarrea (61%), transaminitis (36%) y edema (49%). En contraposición, la quimioterapia se relacionó con un aumento de la tasa de astenia (24%) y anorexia (38%), así como de toxicidad hematológica (32% de anemia y 30% de neutropenia). El análisis de calidad de vida demostró, asimismo, un beneficio estadísticamente significativo de crizotinib en términos de mejoría de síntomas clínicos medidos con las escalas QLQ-C30 y

QLQ-LC13 (disnea, dolor, tos e insomnio) ($p < 0,001$) y de la situación global de salud, mediado a través de la escala EQ-5D ($p = 0,002$).

Nuevos inhibidores de ALK se han desarrollado en los últimos años con el objetivo de aumentar la inhibición intrínseca del dominio tirosín-quinasa, revertir la resistencia a crizotinib y aumentar la penetrancia a nivel del sistema nervioso central (SNC), dada la incidencia de afectación metastásica cerebral basal y/o progresión a este nivel (60-70%), así como resultados pobres de respuesta (18-33% a dicho nivel con crizotinib (5)).

Recientemente, durante el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón, se presentaron los datos del estudio ASCEND-4 (6), que compara a ceritinib (inhibidor de ALK de segunda generación) frente a quimioterapia en primera línea de tratamiento de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación, con un beneficio en términos de SLP (16 meses vs. 8 meses, HR = 0,55), ORR (72,5% vs. 26,7%) y mejor perfil de toxicidad con una menor tasa de abandono terapéutico (5,3% vs. 11,4%). Los efectos adversos más frecuentemente descritos con ceritinib resultaron: diarrea (84,7%), náusea (68,8%), vómitos (66,1%), incremento de ALT (60,3%) y AST (52,9%). De especial interés resultaron los datos de ORR a nivel intracraneal (72,7%) y la SLP en pacientes sin enfermedad cerebral basal (26,3 meses). Estos datos, ante la ausencia de comparación directa con crizotinib, posicionan a ceritinib como una alternativa en primera línea, estando pendiente su aprobación por las autoridades regulatorias.

Asimismo, en el congreso de ASCO, se presentaron los datos del estudio J-ALEX (7), estudio de fase III que compara en primera línea crizotinib vs. alectinib, inhibidor de ALK de segunda generación, en población exclusivamente asiática, demostrando un beneficio en términos de SLP (10,2 meses para crizotinib y no alcanzada para alectinib, HR = 0,34) y ORR (78,9% crizotinib vs.

91,6% alectinib). Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos, y particularmente mejorado en pacientes con afectación cerebral (HR = 0,08). Asimismo, el perfil de toxicidad fue más favorable para alectinib frente a crizotinib teniendo en cuenta eventos adversos grado 3-4 (27% vs. 51%, siendo el más frecuente en este contexto el estreñimiento). Los datos del estudio ALEX (Fig. 1), de diseño idéntico pero en población caucásica, ya cerrado para reclutamiento, posicionarán a alectinib como una nueva alternativa en la primera línea de estos pacientes si se confirman los resultados.

Múltiples datos preclínicos (8) emergen como posibles mecanismos de resistencia a crizotinib, ceritinib y alectinib, con el objetivo de establecer la mejor secuencia óptima de tratamiento, no solo en función del perfil mutacional, sino también considerando el perfil clínico de los pacientes, dada las diferencias comentadas en actividad

intracraneal y toxicidad. En este contexto los datos de brigatinib (9) y lorlatinib (10) en población pretratada ofrecen ORR de 62% y 50%, respectivamente, así como datos de control de enfermedad cerebral (50%) con un perfil de toxicidad grado $\frac{3}{4}$ algo diferente a lo conocido con inhibidores de primera y segunda generación, como hipercolesterolemia (9%) en el caso de lorlatinib, así como incremento de lipasa (9%), disnea (6%) e hipertensión (5%) en el caso de Brigatinib. Estos datos han conducido a la comparación en primera línea de brigatinib vs. crizotinib (estudio ALTA-1L, en marcha-figura 2).

Para finalizar, ROS-1 está presente en CNMP en aproximadamente el 1% de nuestros pacientes. Al igual que ALK, su detección es más frecuente en pacientes nunca fumadores o con histología de adenocarcinoma. Crizotinib demostró en 50 pacientes pretratados portadores de la translocación detectada mediante FISH (análisis por hibridación fluorescente in situ) una ORR del 72%, con una duración de respuesta de 17,6 meses, así como una SLP de 19,2 meses. El perfil de toxicidad fue similar a lo previamente descrito con crizotinib en pacientes ALK+ (11). Datos recientemente presentados confirman estos resultados en población europea (12) y ya emergen también datos preclínicos y clínicos de cómo actuar en caso de resistencia (10), para establecer la secuencia óptima de tratamiento y mejorar de forma global la supervivencia de estos pacientes.

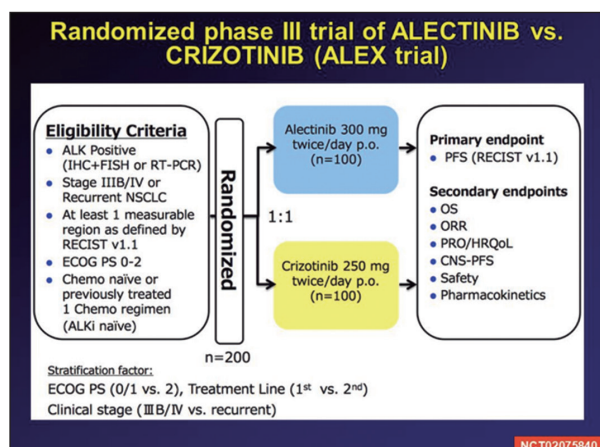


Fig. 1. Diseño del estudio de fase III ALEX que compara alectinib vs. crizotinib en primera línea de pacientes con CNMP avanzado portadores de translocación de ALK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kris M, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014;311(19):1998-2006.
2. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27:4247-53.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib vs. chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-77.

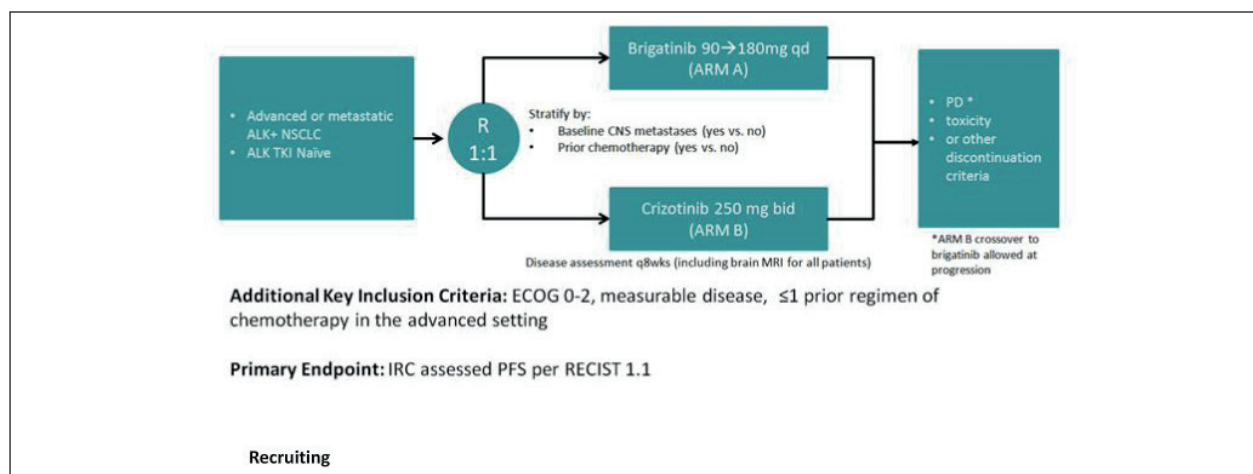


Fig. 2. Diseño del estudio de fase III ALTA-1L que compara brigatinib vs. crizotinib en primera línea de pacientes con CNMP avanzado portadores de translocación de ALK.

4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
5. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 10(17):1881-8.
6. De Castro G, Tan DS, Crino L, et al. First-line ceritinib vs. chemotherapy in patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: A randomized, phase 3 study (ASCEND-4). IASLC 2016 (abstract PL03.07).
7. Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. Alectinib vs. Crizotinib in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small-cell lung cancer: Primary results from the J-ALEX study. ASCO 2016 (abstract 9008).
8. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6(10): 1118-33.
9. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1683-96.
10. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of Lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2016 (abstract 9009).
11. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS-1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71.
12. Michels S, Gardizi M, Schmalz P, et al. EUCROSS: A European phase II trial of Crizotinib in advanced adenocarcinoma of the lung harboring ROS1 rearrangements: preliminary results. IASLC 2016 (abstract MA07.05).

Cambio de paradigma en el EGFR mutado: desde las primeras mutaciones a las de resistencia

ENRIQUETA FELIP FONT

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Las mutaciones del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) se identificaron en el año 2004 en tumores de un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los pacientes con CPNM portadores de mutación del EGFR tienen una adicción oncogénica a través de la señalización de EGFR, lo que los hace candidatos a una inhibición de esta vía de señalización. Las mutaciones de EGFR en CPNM se observan de forma casi universal en el subtipo histológico adenocarcinoma. La prevalencia de mutaciones de EGFR en población caucásica con adenocarcinoma de pulmón es aproximadamente del 10-16% de los pacientes. Esta prevalencia de mutaciones del EGFR es aún mayor en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón del este asiático que llega en algunas series a representar hasta el 40% de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón.

Las mutaciones del EGFR más frecuentes son las deleciones/inserciones del exón 19 (alrededor de los residuos de aminoácidos 747 a 752) que representan hasta el 40-50% de todas las mutaciones del EGFR y la mutación L858R del exón 21 que representa el 30-40% de las mutaciones del EGFR. La inhibición del EGFR a través de inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en los pacientes con tumores adictos a dicha señalización por la presencia de deleciones/inserciones del exón 19 y la mutación L858R del exón 21 conducen a la detención del ciclo celular y la apoptosis. Es por ello que en la actualidad los EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib) son el tratamiento de elección de primera línea en pacientes con mutación de EGFR consiguiendo más de un 70% de respuestas radiológicas y medianas de supervivencia libre de progresión entre 11 y 13 meses.

Por otra parte, se han descrito mutaciones localizadas en el exón 20, consistentes en una sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M) que se iden-

tifican en el 50-60% de los casos de resistencia adquirida a los EGFR-TKIs de primera y segunda generación. No obstante, la presencia de la mutación T790M también ha sido descrita en pacientes con mutaciones EGFR que no han recibido tratamiento con TKIs, aunque en una proporción más baja, entre el 2 y el 5%.

En pacientes con mutación del EGFR y presencia de mutación T790M, el tratamiento con osimertinib consigue una eficacia robusta con ORR en más del 65% de los pacientes, control de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los pacientes, medianas de supervivencia libre de progresión duraderas (> 9 meses), y un excelente perfil de toxicidad. De forma interesante, osimertinib es también muy activo en presencia de metástasis cerebrales. Por todos estos motivos se ha convertido en el tratamiento de elección en esta situación clínica, en la que previamente no disponíamos de ningún tratamiento efectivo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(5):v1-v27.
3. Costa DB, Kobayashi SS. Whacking a mole-cule: clinical activity and mechanisms of resistance to third generation EGFR inhibitors in EGFR mutated lung cancers with EGFR-T790M. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(6):809-15.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352(8):786-92.
5. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016.[Epub ahead of print].

Posicionamiento de panitumumab en las nuevas guías del cáncer colorrectal metastásico

ENCARNA GONZÁLEZ-FLORES

Unidad de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en Europa y una de las principales causas de muerte tanto en Europa como en todo el mundo. En 2012, en España, se registraron 19.261 nuevos casos de CCR en hombres y 12.979 casos en mujeres, representando la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres con 8.742 muertes (13,7% de muertes por cáncer) y en mujeres con 5.958 muertes (15,2% de muertes por cáncer) anualmente.

En la última década la supervivencia para los pacientes con CCR metastásico (CRCm) ha mejorado. Hoy en día, la mediana de la supervivencia global (SG) de los pacientes con CCRm tratados tanto en ensayos de fase III como en grandes series observacionales o registros es de 30 meses y más del doble que la de hace 20 años. Diversos factores pueden haber contribuido a esta mejora: un seguimiento más estrecho después de la resección del tumor primario y la detección precoz de enfermedad metastásica; un aumento del número de pacientes tratados con vistas a facilitar la resección de sus metástasis, y, más recientemente, la utilización de otras técnicas de terapia ablativa con el objetivo de lograr el mismo resultado y mejoras en la eficacia de las terapias sistémicas en términos de regímenes utilizados, secuencia de administración, número de líneas de terapia administradas y selección de pacientes basados en biomarcadores.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes”. En este sentido, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica en el 2015 una Guía de tratamiento del CCRm; en 2016 la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publica una actualización del manejo de pacientes con

CCRM y recientemente se ha publicado la nueva versión 2017 de NCCN para cáncer de colon.

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une al dominio de fijación al ligando del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. Está indicado para el tratamiento de pacientes con CCRm con RAS no mutado (WT): en primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

En todas las guías se incluyen las terapias antiEGFR y en concreto panitumumab en la secuencia de tratamiento de CCRm.

BIOMARCADORES

La terapia anti EGFR en CCRm es la única que presenta actualmente un biomarcador predictivo de “no respuesta al tratamiento”. La Guía SEOM recomienda con una evidencia IA el análisis mutacional expandido de RAS (KRAS y NRAS exón 2,3 y 4) antes del tratamiento anti-EGFR en CRCm, realizado en el ADN del tumor desde cualquier lugar, siempre y cuando el laboratorio que lo realiza cumpla con los programas de garantía de calidad calificados nacional o internacionales.

En este sentido la actual guía ESMO añade que se puede usar tejido del tumor primario o metástasis hepática para la determinación de mutación RAS [III, A] y otros sitios metastásicos como ganglios linfáticos o metástasis pulmonares solo pueden utilizarse si no se dispone de muestras de tumor primario o de metástasis

hepáticas [II, B]. Así mismo el tiempo de respuesta para el análisis de RAS debe ser ≤ 7 días.

En relación a las mutaciones de BRAF la guía ESMO considera que la determinación de BRAF debe ser evaluado junto con el estado mutacional de RAS para la evaluación pronóstica (y/o potencial selección para ensayos clínicos) [I, B]. La Guía NCCN considera que la evidencia sugiere cada vez más que la mutación BRAF V600E hace que la respuesta a panitumumab o cetuximab, como agentes individuales o en combinación con quimioterapia, sea altamente improbable. El panel recomienda determinación de mutaciones de BRAF de tejido tumoral (tumor primario o metástasis) en el diagnóstico de la enfermedad metastásica.

En cuanto a las nuevas tecnologías emergentes, la guía ESMO considera que la utilidad de las biopsias de ctDNA líquido para guiar las decisiones de tratamiento está actualmente bajo investigación en ensayos clínicos, pero aún no se puede recomendar en la práctica rutinaria [V, D].

PANITUMUMAB EN ENFERMEDAD METASTÁSICA POTENCIALMENTE RESECABLE Y EN CITORREDUCCIÓN

Diferentes estudios fase II y fase II randomizados, como el estudio PLANET con panitumumab, han demostrado importantes tasas de respuestas y elevada tasa de resecciones en pacientes con CCRm potencialmente resecable, si bien es difícil sacar conclusiones definitivas al respecto debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en dichos estudios. Por otro lado, datos procedentes de estudios fase III, no realizados en población específica con metástasis hepáticas exclusivas, confirman la elevada tasa de respuestas para los pacientes tratados con combinación de quimioterapia y panitumumab. Un reciente metanálisis de 4 ensayos controlados aleatorizados concluyó que la adición de cetuximab o panitumumab a la quimioterapia aumentó significativamente la tasa de respuesta, la tasa de resección R0 (de 11% a 18%, RR, 1,59, P = 0,04) y PFS (supervivencia libre de progresión) pero no la supervivencia global (OS) en pacientes KRAS WT exon 2.

La guía SEOM recomienda para los pacientes con metástasis *border line* resecables que pueden recibir terapia intensiva: dobles de quimioterapia y un anticuerpo monoclonal, o tripletes de quimioterapia con o sin bevacizumab. En los tumores RAS WT, el tratamiento anti-EGFR puede ser más eficaz que bevacizumab en términos de reducción tumoral temprana (II, B).

La nueva Guía ESMO incluye este grupo de pacientes en aquellos cuyo objetivo es la citorreducción (tanto para pacientes con metástasis potencialmente resecables como para aquellos muy sintomáticos con gran volumen tumoral) Para aquellos pacientes RAS WT, un doblete de quimioterapia más un anti EGFR debe ser el tratamiento de elección. Dentro del tratamiento anti EGFR

incluyen cetuximab y panitumumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI y no se recomienda su uso con capecitabina.

NCCN no clasifica específicamente este grupo de pacientes, si bien el panel considera la adición de cetuximab, panitumumab o bevacizumab a la quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) como opciones equivalentes en la primera línea RAS WT y su valoración precoz para posible resección de metástasis.

PANITUMUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE CCRM CUANDO EL OBJETIVO ES EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Panitumumab ha demostrado beneficio en combinación con FOLFOX en el estudio fase III, PRIME que comparó panitumumab más FOLFOX vs. FOLFOX solo en pacientes con CCRm KRAS/NRAS WT mostrando una mejora estadísticamente significativa en la Supervivencia libre de progresión (PFS) (HR, 0,72; 95% IC, 0,58–0,90; p = 0,004) y OS (HR, 0,77; 95% IC, 0,64–0,94; p = 0,009)

La eficacia de panitumumab en primera línea en combinación con FOLFIRI se evaluó en un estudio de un único grupo de 154 pacientes con la variable principal de tasa de respuesta objetiva (ORR): 59% y mediana SLP: 11,2 meses.

También se publicaron los resultados del ensayo fase II aleatorizado multicéntrico PEAK, que comparó FOLFOX/panitumumab con FOLFOX/bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes KRAS exon 2 WT. En el subgrupo de 170 pacientes RAS WT (KRAS y NRAS), PFS fue mejor en el brazo de panitumumab (13,0 vs. 9,5 meses, HR, 0,65, IC del 95%, 0,44–0,96, p = 0,03). Se observó una tendencia hacia la mejoría de la OS (41,3 vs. 28,9 meses, FC, 0,63, IC del 95%, 0,39–1,02, p = 0,06).

En base a estos datos todas las guías de forma uniforme incluyen la combinación de FOLFOX o FOLFIRI con Panitumumab en primera línea de CCRm irreseccable.

La Guía ESMO actual separa específicamente el grupo de pacientes cuyo objetivo es el control de la enfermedad y no la citorreducción y recomienda un doblete de quimioterapia en combinación con bevacizumab o en pacientes con tumores RAS WT, un doblete de quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) más un antiEGFR. En este grupo excluye a los pacientes BRAF mutados en los que recomienda triplete de quimioterapia \pm bevacizumab.

PANITUMUMAB EN SEGUNDA LÍNEA DE CCRM

Panitumumab también se ha estudiado en segunda línea de CCRm en un estudio fase III randomizado (estudio 181) que compara FOLFIRI solo vs. FOLFIRI más panitumumab, la adición de agente biológico se asoció con una mejoría en la mediana PFS (5,9 vs. 3,9 meses,

HR, 0,73; IC del 95%: 0,59-0,90; $p = 0,004$), si bien las diferencias en OS entre los brazos no alcanzaron significación estadística. Estos resultados se confirmaron en los resultados finales del estudio cuando se analizó la población de pacientes RAS WT.

En base a estos datos en todas las guías hay uniformidad en cuanto al uso de la combinación de Panitumumab + FOLFIRI para aquellos pacientes RAS WT que hayan recibido en primera línea combinaciones con oxaliplatino y no hayan recibido terapia anti EGFR.

PANITUMUMAB EN TERCERA LÍNEA Y SUCESIVAS

Panitumumab se ha estudiado como agente único en CCRm en pacientes con progresión de la enfermedad con quimioterapia basada en oxaliplatino/irinotecán. En un análisis retrospectivo del subgrupo de pacientes con KRAS exón 2 WT, el beneficio de panitumumab en PFS fue de 12,3 semanas frente a 7,3 semanas a favor del brazo panitumumab. Las tasas de respuesta a panitumumab fueron del 17% frente al 0% en los brazos nativos y mutados, respectivamente.

El ensayo fase III ASPECCT compara cetuximab con panitumumab en CCRm refractario a quimioterapia. Se alcanzó el objetivo primario de no inferioridad de panitumumab vs. cetuximab con una mediana OS de 10,4 meses (95% IC, 9,4-11,6) con panitumumab y 10,0 meses (95% IC, 9,3-11,0) con cetuximab (HR 0,97, IC del 95%, 0,84-1,11). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos.

La Guía ESMO recomienda de forma similar al resto de guías, que en pacientes RAS WT y BRAF no mutado, previamente no tratados con anti EGFR, cetuximab o panitumumab debe ser considerado. Cetuximab y panitumumab son igualmente activos como agentes únicos [I, A]. No hay evidencia inequívoca de que se administre el anticuerpo alternativo anti EGFR, si un paciente es refractario al otro anticuerpos anti EGFR [I, C].

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aranda E, Aparicio J, Alonso V, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015;17:972–81.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016;0:1-37.
- Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 1.2017 — 2016.
- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13–21.
- Wong NA, Gonzalez D, Salto-Tellez M, et al. RAS testing of colorectal carcinoma — a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. *J Clin Pathol* 2014;67:751–7.
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587–94.
- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888–94.
- Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34.
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*;32:2240–7.
- Kohne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65-72.
- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13–21.
- Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a Phase III Study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5469–79.
- Van Cutsem E, 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.
- Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:72–80.
- Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007;110:980–8.
- Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab vs. cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569–79.

Revisión datos de panitumumab en función de la localización del tumor

CARLOS PERICAY PIJAUME

Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal constituye el tumor más frecuente en España, con cerca de 33.000 nuevos casos al año. Cerca de la mitad de todos los tumores de colon y recto presentarán metástasis al diagnóstico (20%) o a lo largo de su evolución (25%, que podemos concretar en un 5%-10% de los estadios I, un 15%-20% de los estadios II, y un 25%-35% de los estadios III). Está establecido de forma clara que la primera línea de tratamiento debe realizarse mediante la asociación de un fármaco biológico (petuximab o panitumumab en pacientes RAS wild type, o bevacizumab en pacientes RAS wild type o mutados), a un esquema de quimioterapia de combinación que contenga oxaliplatino o irinotecán junto con una fluoropirimidina. No es tan evidente cuál debe ser el biológico a asociar en esta primera línea. Los estudios han puesto en evidencia que los pacientes que presentan un adenocarcinoma de colon RAS mutado, no pueden ser tratados con un antiEGFR (cetuximab o panitumumab). Los datos son contradictorios sobre añadir un antiVEGF en este grupo de pacientes. Por otro lado, en los tumores que resultan ser RAS wt, los estudios van en la dirección que añadir un antiEGFR a la combinación de quimioterapia parece aportar mayor beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y porcentaje de respuestas (ORR), que añadir un antiVEGF, aunque los datos no son concluyentes y solo los metanálisis actuales aportan estos datos.

En el año 2016 se presentaron los resultados según la localización del tumor en el colon de diversos estudios randomizados. Se analizaron diferentes estudios que comparaban tratamientos de quimioterapia estándar asociados a antiEGFR o a antiVEGF administrados en primera y segunda líneas. Los tumores localizados en el colon derecho presentaban un peor pronóstico en general, que empeoraba cuando se trataban con una combinación

de quimioterapia con un antiEGFR. En estos tumores localizados en el lado derecho, el tratamiento con quimioterapia sola o asociada a antiVEGF mejoraba los resultados. Por otra parte, los tumores localizados en el lado izquierdo presentaban un mejor pronóstico en relación al lado derecho. Y la supervivencia de los pacientes mejoraba cuando se trataban con una combinación de quimioterapia asociada a un antiEGFR, en relación a quimioterapia sola o asociada a un antiVEGF.

En este análisis de estudios, no queda claro el efecto de la segunda línea en la supervivencia global. Los datos apuntan a que una secuencia antiEGFR seguida de antiVEGF podría ser clave en el aumento de la supervivencia global de los pacientes, pero los estudios no estaban diseñados para conocer este dato y los tratamientos de segunda línea no son uniformes.

PANITUMUMAB

El análisis por localización, en estudios randomizados con panitumumab en alguna rama de tratamiento, se realizó en los estudios PRIME, PEAK y 20050181.

ESTUDIO PRIME

El estudio PRIME randomizaba a los pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico a recibir en primera línea de tratamiento el esquema de quimioterapia FOLFOX4 o FOLFOX4 asociado a panitumumab. Los pacientes randomizados que presentaban un estatus de RAS wild type fueron 512, aunque para este análisis solo estuvieron disponibles 416 pacientes (81%).

Un 79% (328 pacientes) de los tumores estaban localizados en el colon izquierdo. El tratamiento se distribuyó en 169 pacientes en el brazo FOLFOX4 + panitumu-

mab y 159 pacientes FOLFOX4. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, no se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0, 1 y 2 entre los brazos de tratamiento asignado. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de quimioterapia adyuvante administrada (17,2% vs. 16,4%), ni en el porcentaje de tumores con estado BRAF mutado (4,1% vs. 5,0%). La distribución de las localizaciones metastásicas fue también no significativa. La SG fue de 30,3 meses (25,8-36,1) vs. 23,6 meses (18,2-26,9) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,73 (0,57-0,93)). La SLP fue de 12,9 meses (10,0-14,6) vs. 9,2 meses (7,6-10,7) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,72 (0,57-0,90)). La ORR fue de 68% vs. 53% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

El 21% de los pacientes (88 pacientes) se diagnosticaron en el colon derecho. El tratamiento se distribuyó en 39 pacientes en el brazo FOLFOX4 + panitumumab y 49 pacientes FOLFOX4. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, no se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0, 1 y 2 entre los brazos de tratamiento asignado. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de quimioterapia adyuvante administrada (25,6% vs. 20,4%), ni en el porcentaje de tumores con estado BRAF mutado (33,3% vs. 32,7%). Sí se encontraron diferencias en la distribución de las localizaciones metastásicas, presentando un mayor número de pacientes con varias localizaciones (hígado + otras) el brazo de tratamiento con quimioterapia sola (53,8% vs. 71,4%). La SG fue de 11,1 meses (8,1-25,2) vs. 15,4 meses (9,1-21,7) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,87 (0,55-1,37)). La SLP fue de 7,5 meses (5,5-10,4) vs. 7,0 meses (5,4-8,0) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,80 (0,50-1,26)). La ORR fue de 42% vs. 35% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

ESTUDIO PEAK

El estudio PEAK randomizaba a los pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico a recibir en primera línea de tratamiento el esquema de quimioterapia FOLFOX4 asociado a panitumumab o FOLFOX4 asociado a bevacizumab. Los pacientes randomizados que presentaban un estatus de RAS wild type fueron 170, aunque para este análisis solo estuvieron disponibles 143 pacientes (84%).

Un 75% (107 pacientes) de los tumores estaban localizados en el colon izquierdo. El tratamiento se distribuyó en 53 pacientes en el brazo FOLFOX4 + panitumumab y 54 pacientes FOLFOX4 + bevacizumab. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, no se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0, 1 y 2 entre los brazos de tratamiento asignado. Tampoco hubo diferencias en el por-

centaje de quimioterapia adyuvante administrada (15,1% vs. 24,1%), ni en el porcentaje de tumores con estado BRAF mutado (1,9% vs. 1,9%). La distribución de las localizaciones metastásicas fue también no significativa. La SG fue de 43,4 meses (31,6-63,0) vs. 32,0 meses (26,0-47,0) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,84 (0,22-3,27)). La SLP fue de 14,6 meses (11,6-17,7) vs. 11,5 meses (9,3-13,0) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,65 (0,21-2,00)). La ORR fue de 64% vs. 57% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

El 25% de los pacientes (25 pacientes) se diagnosticaron en el colon derecho. El tratamiento se distribuyó en 22 pacientes en el brazo FOLFOX4 + panitumumab y 14 pacientes FOLFOX4 + bevacizumab. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0 entre los brazos de tratamiento asignado (45,5% vs. 64,3%). También se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con estado BRAF mutado (40,9% vs. 7,1%) y en la distribución de las localizaciones metastásicas (18,2% vs. 28,6%). No hubo diferencias en el porcentaje de quimioterapia adyuvante administrada a los pacientes (18,2% vs. 28,6%).

La SG fue de 17,5 meses (9,1-30,7) vs. 21,0 meses (6,0-29,0) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,45 (0,08-2,49)). La SLP fue de 8,7 meses (5,7-10,9) vs. 12,6 meses (1,8-16,6) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,84 (0,18-3,79)). La ORR fue de 63% vs. 50% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

ESTUDIO 20050181

El estudio 20050181 randomizaba a los pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico a recibir en segunda línea de tratamiento el esquema de quimioterapia FOLFIRI o FOLFIRI asociado a panitumumab. Los pacientes randomizados que presentaban un estatus de RAS wild type fueron 421, aunque para este análisis solo estuvieron disponibles 368 pacientes (87%).

Un 81% (298 pacientes) de los tumores estaban localizados en el colon izquierdo. El tratamiento se distribuyó en 150 pacientes en el brazo FOLFIRI + panitumumab y 148 pacientes FOLFIRI. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, no se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0, 1 y 2 entre los brazos de tratamiento asignado. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de quimioterapia adyuvante administrada (20,7% vs. 16,2%), ni en el porcentaje de pacientes con estado BRAF mutado (4,7% vs. 2,7%). La distribución de las localizaciones metastásicas fue también no significativa. La SG de 20,1 meses (16,5-21,7) vs. 16,6 meses (14,8-21,2) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,96 (0,74-1,23)). La SLP fue de 8,0 meses (7,3-9,1) vs. 5,8 meses (5,2-7,3) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,88 (0,69-1,12)). La ORR

fue de 50% vs. 13% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

El 19% de los pacientes (70 pacientes) se diagnosticaron en el colon derecho. El tratamiento se distribuyó en 31 pacientes en el brazo FOLFIRI + panitumumab y 39 pacientes FOLFIRI. Cuando se analizaron las características demográficas de los pacientes, no se encontraron diferencias en relación al porcentaje de pacientes con ECOG 0, 1 y 2 entre los brazos de tratamiento asignado. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de quimioterapia adyuvante administrada (29,0% vs. 15,4%), ni en el porcentaje de pacientes con estado BRAF mutado (29,0% vs. 33,3%). La distribución de las localizaciones metastásicas fue también no significativa. La SG fue de 10,3 meses (5,2-13,7) vs. 8,1 meses (6,3-12,1) a favor del brazo con panitumumab (HR 1,14 (0,68-1,89)). La SLP fue de 4,8 meses (3,5-7,4) vs. 2,4 meses (1,8-5,7) a favor del brazo con panitumumab (HR 0,75 (0,45-1,27)). La ORR fue de 13% vs. 3% a favor del brazo de tratamiento con panitumumab.

RAS/BRAF wt

Cuando se analiza los pacientes sin tener en cuenta los tumores BRAF mutados, los índices de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y los porcentajes de respuesta mejoran. Aunque hay que tener en cuenta que sigue habiendo un pronóstico que se mantiene peor en los pacientes que presentaban un tumor localizado en colon derecho.

CONCLUSIONES

Tanto en primera como en segunda líneas, los pacientes que presentan un tumor en el colon derecho tienen peor pronóstico que aquellos pacientes que presentan un tumor en el colon izquierdo.

Las mutaciones de BRAF están presentes en menos del 5% en el colon izquierdo y en cerca del 30% de los tumores de colon derecho.

Con los conocimientos de que disponemos, podemos afirmar que los tumores de colon pueden dividirse en dos entidades distintas, según se localicen en el colon derecho (desde ciego hasta 2/3 de colon transversal) o el colon izquierdo (tercio distal de colon transversal hasta recto). Estos dos grupos los podemos dividir por características moleculares, por pronóstico y por factores predictivos a los distintos tratamientos administrados.

Tendremos que esperar a nuevos resultados de análisis de pacientes para conocer si el colon izquierdo puede subdividirse en dos entidades distintas, a saber, colon izquierdo y recto.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCARE study. *Int J Cancer* 2012;131:1649-58.
2. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, et al. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer: an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat Rev* 2013;39:592-601.
3. Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:300-8.
4. Iacopeta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403-8.
5. Duillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
6. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-7.
7. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5469-79.
8. Boeckx N, et al. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):abstract 89P (and poster).
9. Peeters M, et al. Oral Presentation. ESMO Congress, 2016.
10. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014;25:1995-2001.

Impacto de la primera línea en el tratamiento de 2ª línea: nuevas experiencias

MERCEDES SALGADO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense

El tratamiento oncológico activo de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico (CCRm) debe de ser considerado, desde su inicio, con una estrategia definida. Establecer el planteamiento terapéutico individual va a depender de los objetivos que se pretendan, las características y preferencias específicas de cada paciente y la extensión y caracterización mutacional (RAS/BRAF) de la enfermedad (1).

En ausencia de contraindicaciones la combinación de quimioterapia y terapia dirigida, frente al factor de crecimiento del endotelio vascular, antiangiogénica (independiente de estado mutacional de RAS) o frente al factor de crecimiento epidérmico, anti-EGFR (solo en pacientes RAS nativo) se considera el estándar de tratamiento en el primer abordaje de la enfermedad metastásica en cáncer colorrectal.

La segunda línea de tratamiento, tras progresión, va a verse condicionada por los fármacos administrados en primera línea, y de forma especialmente importante en cuanto a la quimioterapia recibida. Si la quimioterapia inicial se basó en oxaliplatino (FOLFOX o capecitabina /oxaliplatino) la segunda línea habrá de considerar combinaciones con irinotecan (FOLFIRI), o en la secuencia inversa en caso de que la primera opción de tratamiento, en primera línea, se hubiese basado en irinotecan.

Tourningand y cols. (2) establecieron en un estudio randomizado fase III, la eficacia similar de la secuencia FOLFOXàFOLFIRI frente a FOLFIRIàFOLFOX como tratamiento en primera y segunda línea en CCRm, por lo que la elección de una u otra, en ausencia de tratamiento biológico asociado, no comprometería los resultados finales. Sin embargo, en el momento actual, se ha de considerar que esta primera elección puede comprometer la asociación de la terapia biológica que se administre en la segunda línea y por ello es importante considerar la secuencia terapéutica, en lo que a la quimioterapia se refiere, de forma estratégica.

Aflibercept (AF) es una proteína de fusión recombinante, que ejerce su función antiangiogénica mediante el bloqueo selectivo del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), en sus isoformas A y B, y del factor de crecimiento placentario (PIGF). El beneficio de la asociación de AF frente a placebo al esquema FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (CCRm), tras progresión a esquemas basados en oxaliplatino, fue confirmado, en el ensayo fase III, multicéntrico, randomizado VELOUR (3). Este ensayo incluyó a pacientes que progresaron durante o tras tratamiento con quimioterapia basada en oxaliplatino, con o sin bevacizumab, en primera línea de enfermedad metastásica, o dentro de los 6 primeros meses tras completar un esquema complementario. El uso previo de bevacizumab y del Performance Status (PS) en el momento de la inclusión eran factores de estratificación. De forma significativa la adición de AF a FOLFIRI incrementó la supervivencia global (SG), objetivo primario del estudio, con una reducción del 18,3% del riesgo de muerte, además de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta (TR).

No se definió ninguna interacción significativa entre las características clínicas y demográficas basales, ni en los subgrupos especificados de estratificación para el análisis de SG, con un beneficio consistente a favor de FOLFIRI/AF, frente a la rama control, en todos ellos, incluido en los que habían recibido terapia antiangiogénica con anterioridad (4) (Tabla I).

El beneficio obtenido en pacientes previamente tratados con combinaciones de oxaliplatino y bevacizumab se incrementó al excluir del análisis a los pacientes que habían progresado durante o en los 6 meses posteriores a un tratamiento complementario (9 de los 186 en la rama FOLFIRI/AF y 8 de 187 en la de placebo).

La combinación FOLFIRI/AF tuvo una tasa de toxicidad incrementada frente al esquema quimioterápico

TABLA I

DATOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO VELOUR (3,4), SEGÚN TRATAMIENTO O NO, CON BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA

Resultado del estudio velour (3,4) según tratamiento previo con o sin bevacizumab

Objetivo	Subgrupo de paciente	Folfiri/placebo	Folfiri/aflibercept	HR (95%IC)
SG (m)	Población total (n 1226)	12,1	13,5	0,82 (0,71 - 0,94)
	SIN Bevacizumab previo (n 853)	12,4	13,9	0,79 (0,69 - 0,93)
	CON Bevacizumab previo (n 373)	11,7	12,5	0,86 (0,67 - 1,10)
SLP (m)	Población Total (n 1226)	4,67	6,9	0,76 (0,66 - 0,87)
	SIN Bevacizumab previo (n 853)	5,4	6,9	0,79 (0,68 - 0,93)
	CON Bevacizumab previo	3,9	6,7	0,66 (0,51 - 0,85)

SG: super global; SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; n: número de pacientes; RR: razón de riesgo.

con placebo, aunque la tolerabilidad se describe como aceptable en una población ya tratada en primera línea con esquemas de combinación basados en oxaliplatino. Los efectos adversos (EA) grado $\geq 3/4$ más frecuentes al asociar AF fueron la neutropenia, la diarrea y la hipertensión (6).

La administración de la FOLFIRI/AF en los pacientes que habían sido previamente tratados con quimioterapia y Bevacizumab no incrementa la toxicidad respecto a la descrita en la población no tratada previamente con antiangiogénicos, manteniendo la actividad del esquema al analizar los resultados en los estudios realizados tras la aprobación de la indicación (5-8) (Tabla II).

Aunque la proporción de pacientes tratados en primera línea con terapia anti-EGFR está menos representada en la población tratada en segunda línea con FOLFIRI/AF en las publicaciones y presentaciones a

congresos existentes, no se ha visto que exista un detrimento en la eficacia de la segunda línea con AF, con la administración de dichos fármacos en la primera (8-10) (Tabla III).

Tampoco el estado mutacional de RAS se ha correlacionado con un diferente patrón de actividad del esquema FOLFIRI/AF (9,10).

El incremento significativo de todos los parámetros de eficacia frente a FOLFIRI, hace de FOLFIRI/AF un esquema atractivo en el tratamiento de segunda línea en pacientes afectados de CCRm tras progresión a esquemas previos basados en oxaliplatino. El estado mutacional de RAS y la administración de terapia biológica asociada a quimioterapia en primera línea (bevacizumab o anti-EGFR) no incide de forma significativa en la toxicidad de este tratamiento, ni se ha correlacionado con un patrón diferente de actividad.

TABLA II

EFECTOS ADVERSOS G3/4 COMUNICADOS/PUBLICADOS PARA LA COMBINACIÓN FOLFIRI/AF SEGÚN EL USO DE BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA

Efectos Adversos G3 / 4 (%)	Rama FOLFIRI/AF (VELOUR) (3) n 611		4ª ANALISIS INTERNO (ASQoP/AFEQT) (6) n 688	
	CON BV previo n 171	SIN BV previo n 440	CON BV previo n 343	SIN BV previo n 345
PROTEINURIA	1,8/0	3,4/0	2,3/0	2/0
HIPERTENSIÓN	16,4/0	20/0,2	19,2/0	26,4/0
ASTENIA	14,6/0	10,9/0,6	9,9/0	5,2/0
NEUTROPENIA	13,5/6,4	18/9,1	15,2/4,4	13/4,3
MUCOSITIS	10,5/0	13,4/0,2	9,9/0,3	9/0
DIARREA	18,1/0,6	19,3/0,2	15,2/0	13/0
INFECCIÓN	12,9/0,6	10,2/1,6	7/1,7	9/1,4

G: grado; AF: Aflibercept; BV: Bevacizumab; n: número de pacientes.

TABLA III

PORCENTAJE DE PACIENTE TRATADOS PREVIAMENTE CON TERAPIA BIOLÓGICA, EN ASOCIACIÓN A QT, EN DIFERENTES ESTUDIOS QUE EVALÚAN FOLFIRI/AFLIBERCEPT EN SEGUNDA LÍNEA

<i>Estudio</i>	<i>Trazados con Bevacizumad</i>	<i>Tratados con anti-EGFR</i>
VELOUR (3)	30,4%	-----
As QoP / AFEQT (6)	54,6%	11%
NPP ESPAÑOL (7,8)	60%	22%
QoLITRAP (9)	50%	11%
GITuD (10)	52%	11%

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO Consensus Guidelines for the management of patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
2. 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(2):229-237.
3. 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(28):3499-506.
4. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50(2):320-31.
5. Ruff P, Ferry DR, Lakomy R, et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *Eur J Cancer* 2015;51(1):18-26.
6. Frassinetti L, Di Bartolomeo M, Heinemann V, et al. Aflibercept+FOLFIRI for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer After Oxaliplatin Failure: 4th Interim Safety Data From the Global Aflibercept Safety and Quality-of-life Program (ASQ0P/AFEQT Studies). *Annals of Oncol* 2014;25(4):iv167iv209.
7. Salgado Fernández M, Pérez Hoyos MT, Díaz de Corcuera I, et al. Aflibercept for metastatic colorectal cancer: safety data from the Spanish named patient program. *Expert Opin Drug Saf* 2015:1-9.
8. Feliu J, Díez de Corcuera I, Manzano JL, et al. Effectiveness and safety of aflibercept for metastatic colorectal cancer: retrospective review within an early access program in Spain. *Clin Transl Oncol* 2016. Oct 7. [Epub ahead of print].
9. Hofheinz R, Thaler J, Von Moos R. Quality of life (QoL) and therapy management in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with FOLFIRI and aflibercept in Germany, Switzerland, and Austria (GSA): Interim results of the noninterventional QoLiTrap-study. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl 4S: abstr 681).
10. Fernández Montes A, Martínez Lago N, Covela Rúa M et al. Efficacy and toxicity of FOLFIRI / aflibercept in second line colorectal cancer in real life population, retrospective study. Does first line matter? *Annals of Oncology* 2016; 27(2):ii1-ii85.

Largos supervivientes con aflibercept

TERESA MACARULLA MERCADÉ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

El cáncer de colon es una enfermedad frecuente a nivel mundial, siendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global. A pesar de los avances realizados en los últimos años, la mortalidad en el cáncer de colon avanzado sigue siendo demasiado alta.

En los últimos años se han incorporado como armas terapéuticas para luchar contra esta enfermedad los fármacos contra el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), los antiangiogénicos que van dirigidos contra el factor de crecimiento vascular (VEGF), y los fármacos dirigidos contra diferentes proteínas quinasas.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante con efecto antiangiogénico. Está formado por la unión de la combinación de los dominios de mayor afinidad de receptores humanos VEGF 1 y 2 con una parte IgG Fc.1. Tiene la capacidad de unirse al factor de crecimiento vascular (VEGF) –A, el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario (PlGF).

Aflibercept ha demostrado su eficacia en el estudio Velour en pacientes con un cáncer de colon con progresión a una quimioterapia basada en oxaliplatino. Dicho estudio testó la combinación de FOLFIRI (5-fluorouracilo, irinotecan y leucovorin) con aflibercept/placebo. El brazo experimental alcanzó una mayor supervivencia, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas que el brazo control.

En los últimos años en España hemos utilizado la combinación de FOLFIRI con aflibercept en nuestros pacientes. Un grupo de estos pacientes se han descrito

como “largos supervivientes”, dado que han sido tratados durante un largo periodo de tiempo.

Esta información ha sido recogida en forma de poster que fue presentado por el Dr. Carles Pericay en el Congreso Gastrointestinal de Barcelona de este año. Un total de 19 enfermos que se habían tratado según indicación con la combinación de FOLFIRI y aflibercept durante 25 ciclos o más, fueron incluidos en el trabajo.

Un 26,3% de estos pacientes habían sido tratados con anti-EGFR en primera línea, un 63,1% con anti-VEGF y un 10,5% solo habían sido tratados con quimioterapia basada e oxaliplatino en primera línea.

Todos los tumores incluidos en el análisis eran de localización izquierda. La tasa de respuesta obtenida durante la segunda línea de tratamiento fue del 57,86% (respuestas completas y parciales). La mediana de ciclos recibidos fue de 38.

A pesar del largo periodo de tratamiento estos pacientes presentaron una toxicidad manejable, sin nuevas señales de efectos tóxicos respecto al estudio velour. La supervivencia alcanzada en este grupo seleccionado de 54,38 meses.

Aflibercept es una nueva arma terapéutica para los pacientes con un cáncer de colon avanzado que han progresado a oxaliplatino. FOLFIRI con aflibercept es un tratamiento que ha permitido en algunos casos seleccionados, permanecer largo tiempo en tratamiento, y alcanzar unas supervivencias superiores a los 50 meses, con una toxicidad manejable.

La importancia de la tasa de respuestas en la segunda línea

CARMEN GUILLÉN PONCE

Jefa de Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El cáncer colorrectal (CCR) es el tipo de cáncer más frecuente si se suma su incidencia en hombres y en mujeres. En España se diagnostican más de 32.000 casos cada año (1).

En el momento del diagnóstico un 25% de los casos presenta metástasis y hasta un 50% de los CCR diagnosticados en estadios iniciales desarrolla metástasis durante la evolución de la enfermedad. Aunque la mediana de supervivencia global (SG) en los pacientes con CCR metastásico ha aumentado en los últimos años hasta alcanzar los 30 meses, sigue siendo una enfermedad con elevada mortalidad (2).

Solo el 10 y 20% de los pacientes con CCR metastásico debuta con metástasis inicialmente resecables. En los pacientes con enfermedad metastásica resecable puede considerarse la quimioterapia perioperatoria. En los pacientes con metástasis inicialmente no resecables y habitualmente localizadas en un solo órgano, la quimioterapia de conversión puede permitir la resección de las metástasis en algunos pacientes. Los principales órganos afectados por metástasis son: hígado, pulmón y peritoneo.

La localización más frecuente de las metástasis es el hígado y hasta en un 50% de los pacientes es la única localización metastásica. En el 14% de los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente no resecables, se produce la conversión a metástasis resecables con la administración de quimioterapia. La resección completa es después del aumento de la SG, la variable clínica de mayor relevancia en estos pacientes, ya que es la única opción terapéutica potencialmente curativa. Después de la resección completa de las metástasis, la supervivencia a los cinco años se sitúa entre el 30 y 50% y a los diez años entre el 17 y 26% (2).

En los estudios con pacientes no seleccionados, en primera línea, la quimioterapia con agentes biológicos (antiangiogénicos y anti-EGFR, en pacientes con tumo-

res RAS nativo) alcanza tasas de resección que oscilan entre el 7-15%. A modo de ejemplo, en el estudio CALGB 80405 que comparó en primera línea a pacientes tratados con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI a criterio del investigador) con bevacizumab o cetuximab, respectivamente, y cuyo objetivo principal fue SG, de los 1137 pacientes que se incluyeron con tumores KRAS nativos, se realizó resección de metástasis en 180 pacientes (75 pacientes en la rama de quimioterapia con bevacizumab y 105 pacientes en la de quimioterapia más cetuximab). De los pacientes sometidos a cirugía, en 132 (73% de los 180 operados) se consiguió la resección completa de las metástasis hepáticas. La tasa de SG de los pacientes con resección completa fue del 64,7% a los 5 años (3).

Cada vez son más los pacientes que reciben varias líneas de tratamiento para CCR metastásico. Las cifras oscilan entre un 50-70% de los pacientes que reciben una segunda línea tras progresión de la enfermedad con un tratamiento de primera línea. En la mayoría de los estudios de segunda línea con quimioterapia más agentes antiangiogénicos o anti-EGFR no se han reportado tasas de resección de metástasis. De los tres estudios pivotaes con agentes antiangiogénicos en combinación con quimioterapia (ML18147, VELOUR y RAISE), se publicaron tasas de respuestas del 6-19%, dependiendo del agente biológico empleado. En todos estos estudios la tasa de respuestas fue un objetivo secundario (4).

La tasa de respuestas más elevada publicada en un estudio fase III con un agente antiangiogénico en segunda línea tras haber recibido una primera línea con un biológico, se alcanzó con la combinación con FOLFIRI más aflibercept en el ensayo VELOUR (5). El ensayo VELOUR comparó en pacientes que habían progresado a una quimioterapia basada en oxaliplatino la combinación de FOLFIRI frente a FOLFIRI más aflibercept. Se trata de un estudio fase III en el que se incluyeron 1.226 pacientes, la tasa de control de la enfermedad fue del

85,7%, y la tasa de respuestas de un 19,8% con FOLFIRI-aflibercept. La tasa de resección fue del 7,7% en pacientes en segunda línea de tratamiento.

En el World Cancer Congress de ESMO en 2016 se presentó una serie española que incluyó 29 pacientes reseçados tras el tratamiento con FOLFIRI más aflibercept. Los pacientes procedían de 22 centros hospitalarios. La mayoría de los pacientes se habían tratado con FOLFIRI-aflibercept en segunda línea de tratamiento (24 pacientes, 82,76%), aunque hubo 3 pacientes (10,34%) que lo recibieron tras una progresión rápida con el tratamiento adyuvante, y otros dos pacientes en los que se administró la combinación de FOLFIRI-aflibercept como tercera y cuarta línea de tratamiento, respectivamente. Se realizó un análisis retrospectivo de las características de los pacientes y de los parámetros de eficacia y seguridad tras la resección de las metástasis en estos pacientes. La mediana de ciclos recibidos de FOLFIRI-aflibercept antes de la cirugía fue de 6 ciclos (rango de 3-12). Aflibercept se suspendió al menos 28 días antes de la cirugía. La tasa de respuesta global a este esquema de quimioterapia según criterios RECIST 1.1 fue de 58,62%. La tasa de resección completa (R0) fue del 75,86%. En 5 pacientes hubo complicaciones tras la cirugía, con una tasa de morbilidad postoperatoria del 20,6%. La mortalidad a los 30 y 90 días tras la cirugía del 0%. Tras la cirugía, 20 pacientes (68,97%) continuaron con tratamiento de quimioterapia, en 8 (27,59%) el esquema empleado incluyó aflibercept. Con un tiempo de seguimiento de 18,6 meses, la mediana de SG tras la cirugía no se ha alcanzado, siendo la mediana de supervivencia libre de progresión tras la cirugía de 12,7 meses.

Otros estudios publicados de series de casos amplias de pacientes en segunda línea y sucesivas demuestran que la cirugía en estos pacientes es una opción viable, que puede aumentar la SG y el intervalo libre de quimioterapia para el paciente. Brouquet y sus colaboradores publicaron en 2011 una serie de más de 1.000 pacientes operados de metástasis hepáticas de CCR (7). De estos, 60 pacientes habían recibido al menos dos líneas de trata-

miento previo a la cirugía. La morbilidad postoperatoria fue del 33% y la mortalidad del 3%. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la SG al año, a los 3 y 5 años fue del 83%, 41% y 22%, respectivamente.

En conclusión, la incorporación de nuevos tratamientos y el abordaje multidisciplinar del CCR ha dado lugar al incremento de la SG y de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad metastásica. La obtención de mejores tasas de respuestas favorece la posibilidad de resección de las metástasis. La resección de las metástasis aumenta la supervivencia y permite al paciente tener intervalos prolongados libres de tratamiento. La cirugía de las metástasis es viable en segunda línea, y se ha demostrado que es segura con FOLFIRI-aflibercept en segunda línea de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: www.seom.org
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO Consensus Guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
3. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J Clin Oncol* 2014 32:5s, (suppl; abstr LBA3).
4. Sanz-Garcia E, Grasselli J, Argiles G, et al. Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(1):93-110.
5. Van Cutsem E, Tabernero 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(28):3499-506.
6. Muñoz Martín A, Ruiz Casado A, Ibeas Millán P, et al. Metastases resection following FOLFIRI-aflibercept in refractory patients to first-line chemotherapy: safety and efficacy analysis. *World Cancer Gastrointestinal Cancer* 2016 (p. 145).
7. Brouquet A, Overman MJ, Kopetz S, et al. Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified? *Cancer* 2011;117(19):4484-92.

Trabectedina en sarcomas de partes blandas, ¿cuándo y a quién?

ANTONIO LÓPEZ POUSA

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Trabectedina es un fármaco activo en el tratamiento de los sarcomas, recomendado como tratamiento de segunda línea en el algoritmo de tratamiento del sarcoma avanzado de partes blandas en las guías ESMO y SEOM.

¿QUIÉN DEBE SER TRATADO CON TRABECTEDINA?

TRABECTEDINA EN LEIOMIOSARCOMA Y LIPOSARCOMA (L-SARCOMA)

En el ensayo randomizado fase II STS-201 se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de trabectedina (1,5 mg/m² en infusión continua de 4-h cada 3 semanas vs 0,58 mg/m² en infusión de 3 horas semanal) en pacientes adultos con liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico irresecable, tras el fallo del tratamiento con antraciclinas e ifosfamida (1). Ambos esquemas de tratamiento superaron la ratio de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses del 14% establecido por la EORTC (35,5% para el régimen de 24 horas y 27,5% para el régimen de 3 horas). Este estudio, permitió la aprobación del fármaco por parte de la EMA (Asociación Europa de Medicamentos) en 2007. En octubre de 2015, trabectedina fue aprobada por la FDA (Agencia de Alimentación y Medicación de los Estados Unidos) tras los resultados del estudio randomizado fase III SAR-3007, que comparó trabectedina vs. dacarbacina en pacientes pretratados con liposarcoma o leiomiomasarcoma localmente avanzado o metastásico. Trabectedina mostró una actividad significativamente superior a DTIC, con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 45% (SLP 4,2 m vs. 1,5 m. HR, 0,55; P < 0,001) (2). El ratio de control de la enfermedad a largo plazo (respuestas parciales, completas o enfermedad estable durante 18 semanas o más) fue del 34,2% en el caso de trabectedina vs. 18,5% en el caso de DTIC (p = 0,0003). El 42% de los pacientes recibieron más de 6 ciclos de trabectedina (21% con DTIC) y el 17,7% más de 12 ciclos (vs. 4,7% con DTIC).

TRABECTEDINA EN OTROS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

Ensayos y series de casos clínicos demostraron eficacia en términos de control tumoral y supervivencia libre de progresión (SLP) en otros subtipos histológicos como el sarcoma pleomórfico, fibrosarcoma, tumor fibroso solitario o sarcomas asociados a translocaciones como el Liposarcoma mixoide, sarcoma sinovial, sarcoma alveolar, tumor desmoplásico de células redondas o el sarcoma del estroma endometrial.

El análisis retrospectivo del grupo francés (RetrospectYon) incluyó 885 pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado tratados con trabectedina entre enero de 2008 y diciembre de 2011 (3). La distribución de los subtipos se asemejaba a su incidencia, siendo los más frecuentes el leiomiomasarcoma (36%), liposarcoma (18%) y sarcoma sinovial (11%). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de trabectedina (rango 1-28), principalmente en segunda línea (41%) y en tercera línea (39%). En segunda línea de tratamiento, la mediana de SLP fue superior a la reportada previamente en el estudio STS - 201 (4,3 vs. 3,3 meses) (1). Con una mediana de seguimiento de 22 meses, la ratio de SLP a los 6 meses fue del 40%, y el beneficio clínico del 67%. Se observó un aumento en la SLP en prácticamente todos los subtipos histológicos, incluyendo leiomiomasarcoma, liposarcoma, sarcoma sinovial, tumor fibroso solitario, condrosarcoma, fibrosarcoma y sarcoma epitelioides.

TRABECTEDINA EN SARCOMAS ASOCIADOS A TRANSLOCACIONES (TRS)

La actividad de trabectedina en sarcomas asociados a translocaciones se reportó inicialmente en un análisis retrospectivo de 51 pacientes con liposarcoma mixoide avanzado (4) (translocación t[12;16][q13;p11]). Con una mediana de 10 ciclos de trabectedina (rango 1 - 43)

por paciente, se obtuvo el 45% de respuesta objetiva (RECIST), y control tumoral en el 90% de los pacientes.

Un análisis retrospectivo con el objetivo de analizar la eficacia de trabectedina en pacientes con TRS, incluyó 81 pacientes tratados con trabectedina en 8 estudios fase II (5): 45 sarcoma sinovial, 27 liposarcoma mixoide, 4 sarcoma alveolar, 3 sarcoma del estroma endometrial y 2 sarcoma de células claras. Recibieron una mediana de 4 ciclos (rango 1 a 48), la mediana de SLP fue de 4,1 meses y la ratio de SLP a los 6 meses fue del 40%. Por otra parte, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 17,4 meses, y se obtuvo una SG a los 12 meses del 60%. El análisis de supervivencia global por subtipos reveló una mediana de 13,9 meses para el sarcoma sinovial y 18,3 meses para el liposarcoma mixoide.

Un ensayo fase II randomizado realizado en Japón investigó la actividad de trabectedina en pacientes con TRS que no eran candidatos a otros regímenes de quimioterapia (6). 73 pacientes fueron estratificados por subtipo histológico y randomizados a recibir trabectedina (a la dosis recomendada para ensayos fase II en pacientes japoneses de 1,2mg/m² cada 3 semanas en infusión de 24 horas) o bien a recibir tratamiento paliativo, con la opción de realizar un crossover a trabectedina a la progresión. Los resultados mostraron una mediana de SLP de 5,6 vs. 0,9 meses (HR: 0,07; 90% IC: 0,03–0,14; $p < 0,0001$) y ratio de control de enfermedad (criterios RECIST: CR + PR + SD) del 65%, favorables al brazo de trabectedina. La mediana de SG fue significativamente mayor en el brazo de trabectedina que en el de tratamiento paliativo ($p = 0,025$), incluso a pesar de permitirse el *crossover* a tratamiento con trabectedina (en el 81% de los casos, $n = 29$).

El grupo francés de sarcomas realizó el estudio fase III T-SAR, en pacientes con SPB avanzado habían progresado a 2, 3 O 4 líneas de quimioterapia previas. Los 73 pacientes se randomizaron a trabectedina 1,5mg/m² o a tratamiento paliativo, permitiéndose el *crossover* en el momento de la progresión de la enfermedad (ocurrió en el 92% de los casos). Los pacientes fueron estratificados a L-sarcoma o no L (incluyendo los TRS) (7). Se obtuvo una diferencia significativa en SLP a favor de trabectedina (3,12 vs. 1,51; $p < 0,0001$; HR = 0,39), siendo mayor el impacto en L-sarcoma ($n = 62$), con un HR de 0,29 (5,13 vs. 1,4 meses) y similar al obtenido en el estudio SAR-3007 en la misma población (4,2 vs. 1,5 meses para DTIC) (2) y en el ensayo japonés realizado exclusivamente en pacientes con TRS (5,8 vs. 0,9m para tratamiento paliativo) (6).

TRABECTEDINA EN PACIENTES ANCIANOS

Casi el 50% de los sarcomas de partes blandas se dan lugar en pacientes con más de 65 años. Con el objetivo de investigar el efecto de la edad en la eficacia y seguridad de trabectedina, se llevó a cabo un análisis retrospectivo

conjunto de 5 estudios fase II (8). Se recopilaron datos de 350 pacientes tratados con trabectedina y se dividieron en menores de 60 años ($n = 267$) o mayores de 60 años ($n = 83$). El ratio de SLP a los 6 meses (29,5% vs. 36,4%; $p = 0,2638$) y la SG (13 vs. 14 meses; $p = 0,12$) fueron similares en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes de más de 70 años ($n = 24$) y los efectos adversos fueron reversibles.

¿CUÁNDO TRATAR CON TRABECTEDINA?

Dos ensayos diferentes muestran que la eficacia de trabectedina es superior cuando se utiliza en líneas tempranas en lugar de líneas más avanzadas (3,9). Un análisis post-hoc del estudio fase II STS-201, mostró una tendencia favorable en los pacientes que habían recibido trabectedina en segunda línea ($n = 47$) en comparación con el grupo que había recibido el fármaco en líneas más avanzadas ($n = 82$) (9). (Mediana de SLP 4,4 vs. 2,6 meses, mediana de SG 17,4 vs. 13,3 meses). Estos resultados se asemejan a los que se obtuvieron en el análisis del RetrospectYon, ya que la mediana de SLP y de SG fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron trabectedina como tratamiento de segunda o tercera línea respecto a aquellos que lo recibieron en líneas posteriores (3).

¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO TRATAR?

En los ensayos clínicos realizados el tratamiento se mantuvo mientras persistió el beneficio clínico. Trabectedina se administró 6 o más ciclos al 29,5% de pacientes, y hasta 38 ciclos sin observarse toxicidades acumuladas. En 1.803 pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado tratados con trabectedina en el programa mundial de acceso expandido, la mediana de ciclos de tratamiento fue de 3, el 30% de los pacientes recibieron al menos 6 ciclos, el 13% al menos 7 meses y el 7% al menos un año. Tras un seguimiento de 5 años, no se hallaron efectos tóxicos inesperados ni toxicidad acumulativa.

En el ensayo RetrospectYon, en 227 pacientes con control de enfermedad tras 6 ciclos de trabectedina se mantuvo tratamiento hasta la progresión mientras que en 77 pacientes similares se suspendió el tratamiento (3). Se observó una mediana de SLP superior (11,7 vs. 7,6 meses; $p < 0,003$) y una SG significativamente mayor (24,9 vs. 16,9 meses; $p < 0,001$) en los pacientes que mantuvieron tratamiento, a pesar de reintroducir el fármaco en la progresión en el otro grupo.

El estudio prospectivo T-DIS, investigó la continuación del tratamiento hasta progresión vs la interrupción del tratamiento (10). De los 178 pacientes incluidos, 53 completaron 6 ciclos de trabectedina y se randomizaron a continuar ($n = 27$) o a interrumpir ($n = 26$) el tratamiento, con la opción de reintroducir el fármaco a la progresión.

La mediana de SLP fue de 7,2 vs. 4 meses en el brazo continuación e interrupción respectivamente (0,02), y la ratio de SLP a los 3, 6 y 9 meses favoreció el brazo de continuación y el ratio de SG a los 18 meses fue 73,2% vs. 39,1%.

CONCLUSIÓN

Para optimizar el uso de trabectedina en la práctica clínica habitual se deben tener en cuenta algunas de sus características de eficacia y seguridad. Trabectedina muestra actividad y beneficio clínico en prácticamente todos los subtipos de sarcoma de partes blandas, con excepciones como el sarcoma de Ewing, el condrosarcoma óseo o el GIST. El beneficio clínico parece superior cuando se administra en segunda línea vs líneas posteriores, y como terapia de mantenimiento hasta progresión más allá de los 6 ciclos, aumentando la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Existe una ventaja significativa a favor de trabectedina en comparación con tratamiento paliativo, y tiene un perfil de eficacia y seguridad que permite su uso en pacientes de edad avanzada, en los cuales las alternativas de tratamiento son más limitadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized Phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;7(25):4188–96.
- Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34:786–93.
- Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: a retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015; 51(6):742–750.
- Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;7(7):595–602.
- Le Cesne A, Cresta S, Maki RG, et al. A retrospective analysis of antitumor activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3036–3044.
- Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, Phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406–416.
- Le Cesne A, Blay J, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Ann Oncol* 2016;27(6):483–92.
- Le Cesne A, Judson I, Maki R, et al. Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five Phase II trials. *Br J Cancer* 2013;109(7):1717–24.
- Blay JY, Casali P, Nieto A, et al. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. *Future Oncol* 2014;10(1):59–68.
- Cesne AL, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised Phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):312–19.

Nuevos retos para el oncólogo médico: innovación en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (SPB)

CLAUDIA VALVERDE MORALES

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, con un manejo adecuado en centros de experiencia, el control local en los pacientes con sarcomas de partes de blandas puede conseguirse en un 80-90% de los casos. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con sarcomas de alto grado desarrollarán metástasis y fallecerán como consecuencia de ello, por lo que hay un amplio margen de mejora.

MANEJO ESTÁNDAR Y NOVEDADES

TRATAMIENTO LOCAL

La mejora de las técnicas quirúrgicas y de irradiación en los últimos años ha contribuido sin duda a la alta tasa de control local comentada anteriormente, así como a la reducción de los efectos secundarios derivadas de dichos tratamientos, disminuyendo el porcentaje de amputaciones y mejorando la funcionalidad. Una de las novedades en desarrollo a destacar es la aplicación intratumoral de nanopartículas como NBTXR3 (actualmente en estudio fase II/III) en combinación con la radioterapia, con el objetivo de aumentar la energía derivada de la misma intratumoralmente.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA

Doxorrubicina e ifosfamida son de los fármacos más activos en este contexto. La asociación de ambas demostró en un estudio randomizado un aumento de la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (PFS) y la toxicidad, pero no una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global (OS) (1). Por tanto, el tratamiento más reconocido como estándar es la doxorubicina en monoterapia, pudiendo justificarse la com-

binación en los casos en que obtener una respuesta para la mejora de síntomas o reseccabilidad sea importante.

Así, la doxorubicina ha sido el brazo control en la mayoría de los estudios modernos de primera línea, sin haber conseguido ser superado por otras opciones como docetaxel-gemcitabina (estudio GeDDiS) o trabectedina en pacientes no seleccionados (estudios TRUST NCT01189253 y GEIS 20 NCT01104298). Como novedad más relevante, cabe destacar el estudio fase II de la combinación de doxorubicina y olaratumab (anti PDGFR) vs. doxorubicina, demostrando una moderada mejora en la PFS para la combinación, así como un aumento de la OS sin precedentes (26,5 vs. 14,7 meses) (2) (Fig. 1). Ello ha conllevado su aprobación por la FDA, la primera en este contexto en las últimas cuatro décadas, por lo que los resultados del estudio fase III son ansiosamente esperados.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

El objetivo del tratamiento en segunda línea es principalmente paliativo, por lo que es importante hacer un correcto balance beneficio/riesgo compartido con el paciente. Para la mayoría de los casos no hay evidencia clara de que una secuencia de tratamiento en concreto sea mejor que otra, y los pacientes con buen estado general probablemente de lo que más se beneficien sea de la exposición al mayor número de fármacos disponibles.

Aunque buena parte de la evidencia que sustenta el uso de algunos de los fármacos habitualmente empleados como docetaxel-gemcitabina (3), DTIC-gemcitabina (4) o ifosfamida a altas dosis (5) proviene de estudios fase II pequeños, en los últimos años hemos asistido a la consecución de estudios fase III randomizados en un tiempo más que razonable y en subtipos histológicos más escogidos, a destacar (Fig. 2):

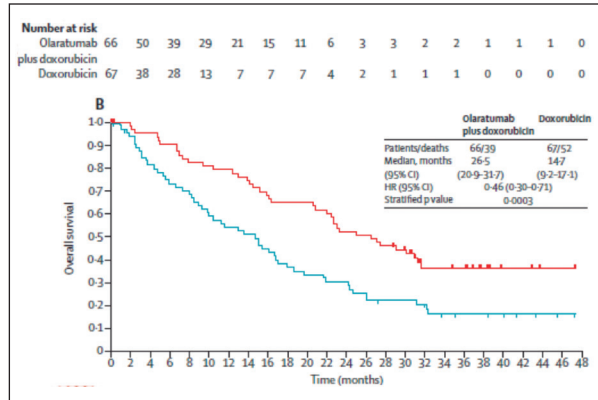


Fig. 1. First line.

- Trabectedina, demostrando un mejor control de la enfermedad que DTIC (PFS mediana 4,2 vs. 1,5 meses) en pacientes con lipo y leiomiomas pretratados, aunque sin beneficio significativo en OS (6).
- Pazopanib igualmente obtuvo resultados positivos frente a placebo en términos de PFS y estabilización de la enfermedad (4,6 vs. 1,6 meses, 67 vs. 38 %, respectivamente) en el estudio PALETTE (7) en pacientes con sarcomas no adipocíticos, aunque de nuevo sin beneficio significativo en OS.

- Eribulina es el fármaco más recientemente aprobado para pacientes con liposarcoma tras 2 líneas de tratamiento previas basado en el beneficio, esta vez sí, en OS frente a DTIC (13,5 vs. 11,5 meses para la población global de lipos y leiomiomas y 11,6 vs. 8,4 meses para los liposarcomas en concreto) a pesar de no encontrar diferencias significativas en PRF y tasa de respuestas (8).

¿CÓMO INNOVAR A PARTIR DE AQUÍ?

DISEÑO

El hecho de que los SPB sean poco frecuentes y heterogéneos hace necesario, en especial en los subtipos menos comunes y con características definidas en los que será virtualmente imposible realizar los ideales estudios fase III randomizados, recurrir por un lado a diseños alternativos y por otro a concienciar a la sociedad y las autoridades sobre el valor de los mismos a la hora de marcar incorporaciones terapéuticas. Para ello será importante considerar los siguientes aspectos:

- Definir cuál es el objetivo. La tradicional tasa de respuestas no parece lo ideal en vista de los resultados de los últimos estudios (al margen de si la medimos por RECIST, Choi, PERCIST), pero qué es más importante y asumible como objetivo prin-

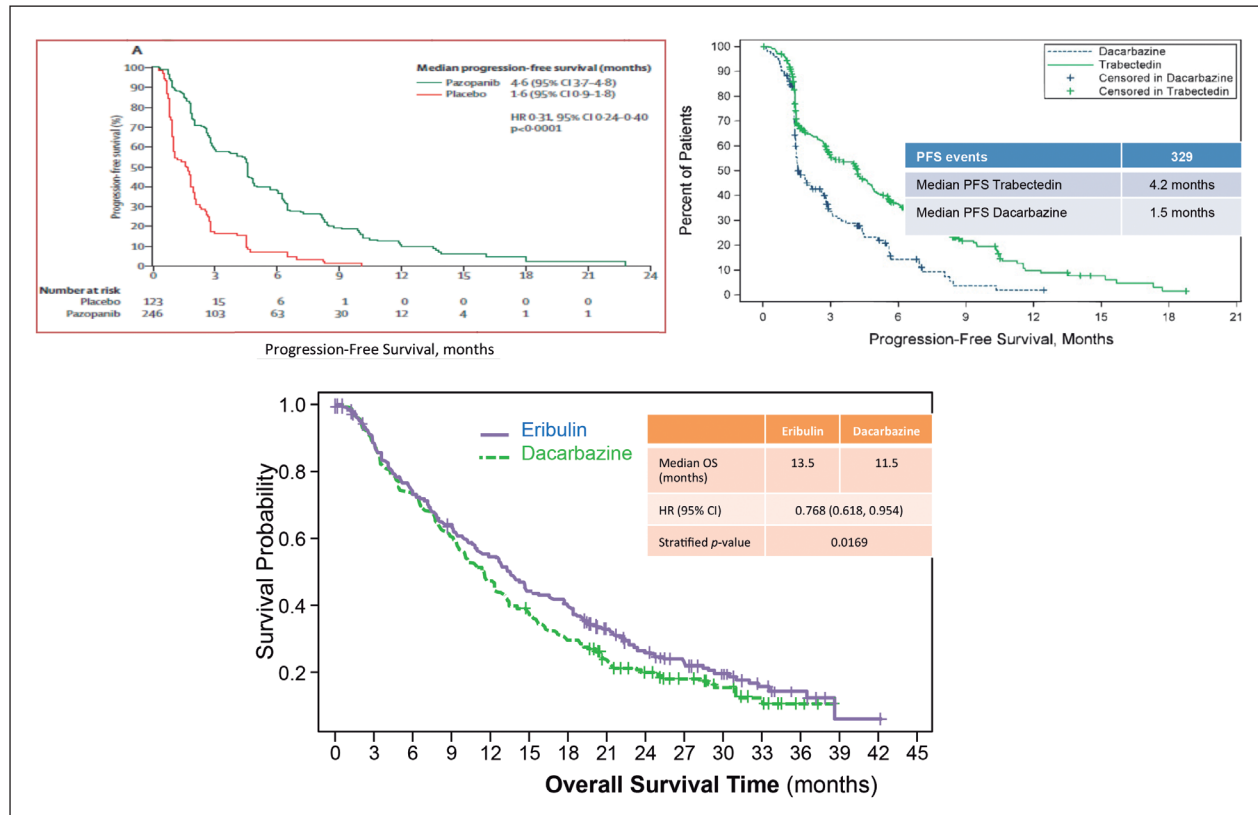


Fig. 2. Second line.

cial: ¿PFS, OS, calidad de vida? ¿Es el mismo el objetivo que se plantea en un estudio que el objetivo que buscamos en un paciente en concreto?

- ¿Quién se va a beneficiar/sufrir con ello? ¿Es viable plantear estudios específicos en poblaciones concretas como la cada vez más frecuente tercera edad o pacientes con VIH controlado o podrían ser incluidos en estudios junto con el resto de la población?
- ¿Es importante/factible añadir aspectos relativos al huésped y microambiente y cuáles? HLA, macrófagos...
- ¿Y en cuanto a características del tumor? ¿Es más importante para el tratamiento que desarrollamos el hecho de pertenecer a un histotipo en concreto o el tener una alteración molecular en concreto?
- ¿Es imprescindible/útil/posible la randomización en todos los casos?
- ¿Más es mejor? Tratamientos de combinación vs. secuenciales.

FÁRMACOS

- Uno de los puntos de partida y que no conocemos completamente en muchos de los fármacos más modernos es algo tan básico como el mecanismo de acción. Este conocimiento nos debería facilitar una mejor selección de pacientes y una mejor comprensión de las posibles combinaciones, evitando así el mero ensayo-error.
- Terapias específicas para determinados histotipos: inhibidores de HDM2, de ciclinas y de XPO1 (nuclear exportin protein 1) en liposarcoma, NY-ESO1 en sarcoma sinovial y liposarcoma mixoide, inhibidores de ALK en tumor miofibroblástico inflamatorio, etc.
- La inmunoterapia es uno de los campos más de moda en la mayoría de las neoplasias. ¿Por qué los resultados iniciales obtenidos en sarcomas son en su mayoría decepcionantes? ¿Es un problema de selección o la monoterapia es insuficiente?
- Combinaciones y secuencias (Fig. 3). ¿Puesto que no es posible probar todas las combinaciones posibles, cómo seleccionamos las más prometedoras? ¿Cuáles son los mejores partners para combinar con tratamientos disponibles: olaratumab, PDL...? ¿Hay alguna secuencia superior? ¿Hay fármacos que podamos usar como “mantenimiento” o en analogía a herceptin en cáncer de mama, “arrastrándolo” de una línea a otra?
- ¿Pueden aportar algo los tratamientos locales al control sistémico como se está estudiando en otros

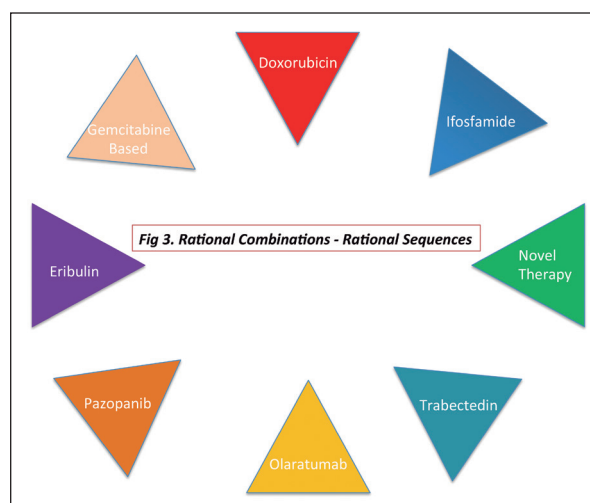


Fig. 3. Rational Combinations - Rational Sequences.

tumores como en cáncer de próstata: RT combinada con quimioterapia o inmunoterapia?

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):150–7.
2. Tap W, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin vs. doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2016;388(10043):488–97.
3. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755.
4. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine vs. dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528.
5. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995;13:1600–8.
6. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786–793 DOI:10.1200/JCO.2015.62.4734
7. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379 (9829):1879–86.
8. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin vs. dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2016;387(10028):1629–37.

Largos supervivientes y terapias dirigidas en melanoma avanzado

ENRIQUE ESPINOSA ARRANZ

Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Los tratamientos actualmente disponibles para tratar el melanoma avanzado permiten el control de los síntomas en un porcentaje elevado de pacientes, al tiempo que incrementan el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la supervivencia global. Se presta cada vez más atención a otro parámetro de eficacia de los tratamientos: la posibilidad de sobrevivir a largo plazo. Esta posibilidad se abrió con la llegada de la inmunoterapia moderna, pero se ha visto que, en la enfermedad con mutación BRAF, también la terapia dirigida consigue supervivientes a largo plazo. En el caso de la combinación vemurafenib-cobimetinib, los datos más recientes indican una mediana de supervivencia de dos años y un perfil de toxicidad que no se modifica cuando los pacientes requieren tratamientos prolongados. Los resultados

son mejores en pacientes con valores normales de LDH y en ausencia de metástasis hepáticas,

Actualmente se está trabajando en la combinación de terapia dirigida e inmunoterapia. El objetivo es mantener o incrementar los porcentajes de respuesta e incrementar el número de supervivientes a largo plazo. Los datos preliminares muestran tasas de respuesta elevadas con vemurafenib-cobimetinib y atezolizumab para enfermedad mutada en BRAF (83%) y con cobimetinib y atezolizumab en el grupo global de pacientes (45%). En este segundo grupo la mediana de tiempo hasta la progresión es de un año, aunque hay incluidos pocos pacientes. Estos ensayos en fase I han dado paso a un fase III con la triple terapia para enfermedad mutada en BRAF. Además, otros estudios recientemente iniciados exploran combinaciones de terapia dirigida e inmunoterapia bien de forma simultánea o secuencial.

Tratamiento del melanoma avanzado con tafenlar (dabrafenib) + mekinist (trametinib)

IVÁN MÁRQUEZ RODAS

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

La aparición de los inhibidores de BRAF ha supuesto una revolución en el tratamiento del melanoma metastásico con mutación somática en BRAF. Uno de ellos, dabrafenib, demostró en el estudio BREAK superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) frente al considerado como estándar, DTIC. Sin embargo, a pesar de esta superioridad, la mediana de SLP en estos pacientes era de 5,1 meses, lo que quiere decir que la mitad de los pacientes progresan a este tratamiento de forma muy temprana, demostrando así la aparición de resistencias (1).

Varias investigaciones preclínicas llevaron a la conclusión de que la vía fundamental por la que aparecen resistencias a los inhibidores de BRAF es por la activación del siguiente paso en la cascada de señalización intracelular de las MAP quinasas, en concreto MEK. Una de las ventajas de MEK activado es que puede inhibirse mediante otras pequeñas moléculas, también de administración oral, entre ellas trametinib. Tras la demostración de que trametinib también era superior en monoterapia a la quimioterapia en pacientes con melanoma BRAF mutado en primera y segunda línea (2) se llegó a la conclusión de que sería interesante explorar el papel de la combinación de dabrafenib y trametinib en estos pacientes.

El primer ensayo que daba señales de un aumento de eficacia fue un ensayo en fase I/II de esta combinación, que llevó a la conclusión de que la combinación de ambas drogas no solo tenía un perfil de seguridad aceptable para su uso clínico, sino también un aumento de la SLP frente a dabrafenib en monoterapia (9 vs. 6 meses) (3). Además, en cuanto a la seguridad, llamó la atención que la doble inhibición tenía menos efectos

cutáneos del tipo hiperqueratosis o desarrollo de tumores cutáneos no melanoma (7% vs. 19% para los carcinomas cutáneos) (3).

Por tanto, la siguiente pregunta era saber si, en el contexto de un ensayo en fase III aleatorizado, dabrafenib y trametinib eran superiores en SLP y supervivencia global (SG) a la monoterapia con inhibidores de BRAF. Para ello se hicieron dos ensayos aleatorizados: COMBI-D, cuyo control era dabrafenib en monoterapia y COMBI-V, cuya rama de control era vemurafenib, otro inhibidor de BRAF.

Ambos ensayos demostraron un beneficio en términos de SLP, y el ensayo COMBI-V demostró también un beneficio en SG. La tabla I resume los resultados de los ensayos descritos en este resumen (4,5).

Recientemente se ha comunicado una actualización de la supervivencia global de los ensayos COMBI-D y COMBI-V (4,5), así como un análisis agregado de todos los ensayos que usan esta combinación, y que apunta hacia la descripción de determinadas características clínicas en las que existe un mayor beneficio de esta estrategia, siendo el perfil más favorable el de los pacientes con LDH normal y menos de tres localizaciones metastásicas, con una SLP y SG a los dos años del 46% y 75% respectivamente, frente a los pacientes con LDH > 2x elevada, en los cuales la SLP y SG a los 2 años era de 2% y de 7% respectivamente (6).

Como perspectivas de futuro, en breve tendremos datos de la actividad de esta combinación en pacientes con metástasis cerebrales en el ensayo COMBI-MB (7), y datos sobre su papel en la adyuvancia de pacientes con melanoma BRAF mutado y alto riesgo de recaída tras cirugía (8), y que seguramente discutiremos en próximos años.

TABLA I
RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS DISTINTOS ENSAYOS CON DABRAFENIB Y TRAMETINIB
(RESULTADOS DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN DISPONIBLE)

	<i>D vs. DTIC</i>	<i>D+T vs. D</i>	<i>D+T vs. V</i>
RESPUESTAS (%)	50 vs. 7	67 vs. 51	64 vs. 51
MEDIANA SLP (MESES)	5,1 vs. 2,7	9,3 vs. 8,8	12,1 vs. 7,3
MEDIANA SG (MESES)	18,2 vs. 15,6 (cross over)	24 vs. 18	26,1 vs. 17,8
%SLP 2 AÑOS	NA	30 vs. 16	30 vs. 16
%SLP 3 AÑOS	NA	22 vs. 12	24 vs. 10
%SG 2 AÑOS	NA	52 vs. 43	53 vs. 39
%SG 3 AÑOS	NA	44 vs. 32	45 vs. 31

D: dabrafenib. T: trametinib. V: vemurafenib.

BIBLIOGRAFÍA

- Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012;380:358–65. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14. DOI:10.1056/NEJMoa1203421.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703. DOI:10.1056/NEJMoa1210093.
- Flaherty et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs. D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* Available: <http://meetinglibrary.asco.org/content/168199-176>.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2016;27. DOI:10.1093/annonc/mdw435.37.
- Long GV, Grob J-J, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016 DOI:10.1016/S1470-2045(16)30578-2.
- Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 4 Dec 2016]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039947?term=dabrafenib+and+trametinib+and+brain+metastasis&rank=3>
- A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 14 Jan 2017]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083?term=dabrafenib+and+trametinib+and+adjuvant&rank=2>

Implementación de las recomendaciones sobre tratamiento de dolor irruptivo: estudio CONOCE

CARLOS CAMPS HERRERO

Servicio de Oncología y Laboratorio Oncología Molecular. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Muchos enfermos sufren dolor debido al cáncer. En la fase precoz de la enfermedad, la prevalencia del dolor oscila entre un 25 y un 50% pero se va incrementando con la evolución de forma que en los estadios terminales alcanza el 75% o más. La causa fundamental de dolor en los pacientes oncológicos es el propio tumor (70%) pero también pueden causarlo los distintos tratamientos (20%) y las complicaciones derivadas del proceso oncológico (5%).

Podemos distinguir un dolor permanente y basal –dolor crónico– y un dolor en forma de crisis o agudizaciones –dolor irruptivo–; esta diferencia tiene importantes connotaciones terapéuticas pues se trata de procesos distintos, con características diferentes aunque comparten etiología y mecanismos fisiopatológicos.

La prevalencia del DIO (dolor irruptivo oncológico) es variable entre estudios desde un 30 a un 95% dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la muestra poblacional estudiada. En general su incidencia aumenta en fases avanzadas de la enfermedad, en pacientes con bajo performance estatus y cuando existe afectación de huesos de carga y plexos nerviosos. El DIO se define por cinco características:

- Un inicio rápido (3 minutos de media).
- Una instauración completa en minutos (3-5).
- Una duración breve (15-30 minutos).
- Su aparición suele ser imprevisible.
- Una intensidad elevada (> 7 en escala 0-10).

Suelen presentarse de uno a cuatro episodios de dolor por día. Existen dos tipos de dolor en función de si existe una acción que lo desencadene o no: el dolor irruptivo espontáneo, que no se relaciona con ningún desencadenante, y el dolor irruptivo incidental, relacionado con una actividad; voluntaria o volitivo e involuntaria o no volitivo. La presencia de DIO se ha relacionado con una

mayor dependencia física, un incremento de trastornos emocionales y un mayor gasto económico. Respecto a su fisiopatología, puede ser nociceptivo, neuropático o mixto. Ambos tienen distintas características y requieren, por tanto un diferente abordaje terapéutico.

En la actualidad se dispone de opioides de acción corta (SAO o *short acting opioids*), rápida (ROO o *rapid onset opioids*) y larga (LAO o *long acting opioids*). Para el tratamiento del DIO no se pueden utilizar los de acción larga ya que su efecto analgésico dura de 8 a 72 horas y tienen un inicio de acción muy lento, por lo que no se adecuan a las características del DIO. Los opioides de acción corta (SAO) tienen un inicio de acción de 30-40 minutos y una duración de 4 a 6 horas por lo que pueden ser útiles en la prevención del DIO de tipo incidental volitivo o procedimental, pues estos dolores pueden anticiparse y evitarse mediante la administración del fármaco 30 minutos antes de su aparición esperable.

Los fármacos ideales para tratar el DIO serían, pues, los opioides de acción rápida (ROO) basados en el fentanilo, ya que son analgésicos potentes, tienen rápido inicio de acción (5-10 minutos), corta duración de efecto (2 horas o menos), mínimos efectos secundarios y fácil administración: cómoda, no invasiva y autoadministrable.

Es este un tratamiento dinámico al tratarse de un dolor cambiante y evolutivo, de ahí la importancia de la educación sanitaria del paciente y su entorno y la conveniencia de establecer un contacto continuo con el paciente (por ejemplo, por teléfono) para detectar los cambios que puedan surgir en su sintomatología y así tratarlos lo antes posible

El último consenso español sobre el DIO se elaboró en 2012 a cargo de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos), la SED (Sociedad Española del Dolor) y la SEOR (Sociedad Española de Oncología

Radioterápica). Se elaboró un documento de consenso basado en:

- La complejidad del DIO.
- Su alta prevalencia.
- La falta de consenso de los autores para su definición.
- El hecho de que esté infradiagnosticado e infratratado.
- La necesidad de establecer pasos posteriores para su tratamiento.

El dolor irruptivo oncológico requiere pues de un enfoque terapéutico específico e individualizado, como así lo recoge la guía de recomendaciones elaborada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). La Fundación ECO (Excelencia y Calidad de la Oncología) ha impulsado este trabajo para evaluar el conocimiento, adherencia e implementación de la guía en la práctica clínica rutinaria de los oncólogos médicos.

MÉTODO

Estudio ecológico, descriptivo, transversal y multicéntrico, realizado entre oncólogos médicos de centros públicos y privados de España. Consiste en un cuestionario con 23 preguntas relativas al conocimiento e implementación de la guía SEOM y sobre el diagnóstico y tratamiento específico del DIO. Se utilizan estadísticos descriptivos.

RESULTADOS

Se recogen 83 encuestas; media 13,7 años de ejercicio profesional, el 98% pertenece a una sociedad médica (95%

a SEOM), el 81,93% conoce guías de práctica clínica sobre DIO y 85,29% declara seguir las recomendaciones.

CONCLUSIÓN

Los oncólogos médicos en España poseen adecuado conocimiento y formación sobre tratamiento del DIO y recomendaciones de la SEOM; sin embargo la implementación debe mejorar, sobre todo en la información de los episodios de DIO registrada en la historia clínica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-33.
2. Zeppetella G. Opioids for the Management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioide guidelines Project. *Palliat Med* 2011;25:516-24.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioide analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncol* 2012;13:e58-68.
4. Davies A, Sitte T, Elsner F, et al. Consistency of Efficacy, Patient Acceptability, and Nasal Tolerability of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared with immediate-Release Morphine Sulfate in Breakthrough Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(2):358-66.
5. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2010;6(5):319-328.
6. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151:617-24.
7. Virizuela J, Escobar Y, Cassinello J, et al. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012;14:499-504.
8. Fundación Excelencia y Calidad en Oncología. <http://www.fundacioneco.es/>

TABLA I

<i>Declaración acuerdo</i>	<i>Implementación</i>
100% mediación para DIO adicional al tratamiento del dolor basal.	Se valora como factores importantes: rapidez en el inicio de acción, elevada potencia analgésica y menor duración del efecto. 97,58% registran eficacia del tratamiento; 91,57% registran los efectos adversos.
100% acuerdo sobre idoneidad y necesidad de recoger información mínima necesario sobre DIO e incorporarla en la historia clínica.	Número episodios (73, 49%), intensidad dolor (66,29%), duración episodios (45,79), tiempo inicio-pico máximo dolor (30,12%), factores desencadenantes (75,9%), estrategias preventivas (73,49%), etiopatogenia (86,74%).
99% opina que la guía SEOM se ajusta a la mejor evidencia clínica disponible.	86,75% sigue las recomendaciones, 7,23% las considera inadecuadas.
99% Fentanilo como fármaco de primera elección tratamiento DIO.	85,7% - 95% fentanilo primera opción de prescripción.

Nueva alternativa terapéutica para combatir el estreñimiento inducido por opioides

MANUEL COBO, OMAR LÓPEZ, MARÍA RUIZ, ANA GODOY, IRENE LÓPEZ

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCTION: OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION

Opioids are often successfully used for pain management but they may also induce numerous and potentially serious adverse events (AEs). Although tolerance develops only for some of opioid AEs, such as sedation, there may be little or no tolerance development to opioid-induced gastrointestinal (GI) AEs. Therefore, patients should be closely monitored by the staff to avoid or decrease the intensity of opioid-induced AEs that may significantly affect patients' quality of life (QOL) and lead to noncompliance with opioid regimens resulting in undertreatment of chronic pain (1). Some common opioid AEs are symptoms associated with the GI tract, collectively termed opioid-induced bowel dysfunction (OIBD).

OIBD symptoms reflect a complex impact of opioids on the GI tract. The most typical, and usually most burdensome symptom of OIBD is opioid induced constipation (OIC). However, the impact of opioids on the whole GI tract also comprises such symptoms as dry mouth, gastro-esophageal reflux-related symptoms (heartburn), nausea, vomiting, chronic abdominal pain, bloating, constipation-related symptoms: straining, hard stools, painful, infrequent and incomplete bowel movements (BMs), and diarrhoea-related symptoms: urgency, loose and frequent BMs (2) OIBD is a common complication of long term opioid therapy and may lead to QOL deterioration and undertreatment of pain; it affects 40–80% of patients treated with opioids (3,4).

OIBD induces activation of peripheral μ -opioid receptors located in the gut wall with less central effects. Opioid receptors (predominantly μ and δ) are located in the submucosal plexus and in the myenteric plexus, respectively, and in immune cells in the lamina propria of the gut wall. The activation of μ -opioid receptors inhibits excitatory and inhibitory neural pathways within the

enteric nervous system that coordinates motility. Inhibition of excitatory neural pathways decreases peristaltic contractions. In turn, the blockade of inhibitory neural pathways increases GI muscle activity and elevates resting muscle tone, spasm and nonpropulsive motility patterns. These mechanisms induce delayed gastric emptying and slow down the intestinal transit (5).

The effective management of patients with OIBD should encompass a meticulous clinical evaluation, including all OIBD symptoms, taking into account patients' complaints and QOL. For this purpose, specific validated instruments for OIBD assessment may be useful (6). Thus, a complex assessment and management that addresses the underlying causes and pathomechanism of OIBD is recommended.

Newer strategies of OIBD management comprise prokinetics (lubiprostone), purely peripherally acting μ -opioid receptor antagonists (PAMORAs) and a combination of opioid agonist and antagonist (prolonged-release oxycodone/naloxone). The latter may also be considered as a preventive measure of OIBD development in patients who require chronic opioid administration. Treatment with PAMORA may be used in patients with OIBD, especially when traditional laxatives fail.

NALOXEGOL

PHARMACODYNAMICS

Naloxegol (NKTR-118) is a polymer conjugate of the opioid antagonist naloxone. The polyethylene glycol moiety (PEG) limits naloxegol capacity to cross the blood–brain barrier. Naloxegol thus belongs to PAMORA. Naloxegol is indicated for the treatment of adult patients with OIC who have had an inadequate response to laxative(s) [AstraZeneca UK Ltd, 2016]. When admin-

istered at the recommended dosing, naloxegol antagonizes the μ -receptor in the GI tract, thereby decreasing the constipating effects of opioids. *In-vitro* studies have demonstrated significant affinity for the μ - or κ -opioid receptors (inhibition constant, $K_i = 7.42\text{nmol/l}$ and $K_i = 8.65\text{ nmol/l}$, respectively) and low affinity ($K_i = 203.0\text{ nmol/l}$) for the δ -opioid receptors [AstraZeneca UK Ltd, 2014]. The presence of the PEG moiety in naloxegol reduces its passive permeability as compared with naloxone. PEGylation makes naloxegol a substrate for the P-glycoprotein (P-gp) transporter. Due to the reduced permeability and increased efflux of naloxegol across the blood-brain barrier, related to P-gp transporter, the central nervous system (CNS) penetration of naloxegol is negligible and it reduces OIC in the GI tract without reversing the central analgesic effect. Naloxegol works as an antagonist primarily at the μ -opioid receptor. In preclinical models, permeability at the blood-brain barrier was reduced 15-fold compared with naloxone. Moreover, naloxegol was found to attenuate the gastric peristaltic effects of morphine without a significant effect on analgesia (7,8).

DOSING GUIDELINES

Naloxegol is administered at a dose of 25 mg once daily on an empty stomach at least 30 minutes (in Europe) or at least 1 hour (in the US) before the first meal of the day or 2 hours after the first meal of the day. The tablets should be swallowed whole; they should not be chewed or crushed. Avoiding consumption of grapefruit or grapefruit juice with the naloxegol dose is recommended. When naloxegol started, it is recommended that all currently used maintenance laxative therapy should be ceased, until clinical effect of naloxegol is determined. The starting dose is 12.5 mg once daily for individuals with creatinine clearance less than 60 ml/min and increased up to 25 mg once daily if well tolerated. The dosage should be reduced to 12.5 mg once a day in patients with moderate, severe, or end-stage renal impairment and in patients in whom the concurrent use of a moderate CYP3A4 inhibitor is unavoidable. If the treatment with the opioid analgesic is discontinued, naloxegol should also be discontinued.

Naloxegol is contraindicated in patients with hypersensitivity to the drug, any excipients and other PAMORAs, and those using strong CYP3A4 inhibitors. Cancer patients with symptoms of bowel obstruction and those with increased risk of GI perforation [GI or peritoneal tumours, recurrent or advanced ovarian cancer and patients treated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors] should also be excluded from naloxegol treatment. Caution is recommended in patients concurrently treated with methadone, those with impaired blood-brain barrier (primary brain tumours or metastases

to brain, vascular diseases of CNS), increased risk of GI perforation, cardiovascular diseases and those treated with CYP3A4 inducers.

Symptoms of opioid withdrawal, severe intensity of abdominal pain and diarrhoea suggest discontinuation of naloxegol treatment. The efficacy and safety of naloxegol in the pediatric population has not been established so far, thus, the drug is not recommended in children. Due to the differences between the agents of the PAMORA, it is worth comparing the available drugs in this class. At present, there are three medications on the pharmaceutical market that can be used for similar indications but may vary from one another in terms of their safety profile, which should be taken into account when choosing a drug (9). Naloxegol is the first oral PAMORA for OIC in adults with chronic noncancer pain, with approval from the US Food and Drug Administration and the European Union; in the latter, also, for patients with cancer-related pain, although the study in this population failed to recruit enough patients (10).

OVERVIEW OF NALOXEGOL CLINICAL STUDIES

In a phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-escalation study, the efficacy and safety of three dose levels of oral naloxegol in the treatment of OIC in patients with nonmalignant or cancer-related pain was evaluated (11). Eligible patients with OIC ($n = 207$), defined as less than three spontaneous bowel movements (SBMs) per week with accompanying symptoms, on a stable opioid regimen of 30–1000 mg/day morphine equivalents for at least 2 weeks, were randomized to receive 4 weeks of double blind placebo or naloxegol (5 mg, 25 mg, or 50 mg) once daily in sequential cohorts after a 1-week placebo run-in. The primary endpoint, median change from baseline in SBMs per week after week 1 of drug administration, was statistically significant for the 25 mg and 50 mg naloxegol cohorts vs. placebo: 2.9 vs. 1.0 ($p = 0,002$) and 3.3 vs. 0,5 ($p = 0,0001$), respectively. The increase in SBMs vs. placebo was maintained over 4 weeks for naloxegol 25 mg: 3.0 vs. 0.8 ($p = 0,0022$) and 50 mg: 3,5 vs. 1.0 ($p < 0,0001$). Naloxegol was generally well tolerated across all dosages. The most frequent AEs were abdominal pain, diarrhoea, and nausea. Most AEs at 5 mg and 25 mg/day were mild and transient. Similar AEs occurred with increased frequency and severity in the 50 mg cohort. There was no evidence of a statistically significant increase from baseline in pain, opioid use for the 25 and 50 mg cohorts, or centrally mediated opioid withdrawal signs with or without symptoms from naloxegol. Naloxegol improved the frequency of SBMs compared with placebo and was generally well tolerated in this population of patients with OIC. The dose of 25 mg naloxegol was chosen for further exploration in phase III studies (11). Two phase III, double-blind clinical studies

(KODIAC-04 and KODIAC-05) have been completed and demonstrated significant increase in SBMs compared with placebo for the 25 mg naloxegol dose (in one study, also for the 12.5 mg dose) (12). In both studies (study 04, 652 participants; study 05, 700 participants), outpatients with noncancer pain and OIC were randomly assigned to receive a daily dose of 12.5 mg or 25 mg of naloxegol or placebo. The primary endpoint was the 12-week response rate (> 3 SBMs per week and an increase from baseline of > 1 SBM for > 9 of 12 weeks and for > 3 of the final 4 weeks) in the intention-to-treat population. The key secondary endpoints were the response rate in the subpopulation of patients with an inadequate response to laxatives before enrollment, the time to first post dose SBM, and the mean number of days per week with one or more SBMs.

Response rates were significantly higher with 25 mg of naloxegol than with placebo (intention-to treat population: study 04, 44.4% vs. 29.4%, $p = 0.001$; study 05, 39.7% vs. 29.3%, $p = 0.02$; patients with an inadequate response to laxatives: study 04, 48.7% vs. 28.8%, $p = 0.002$; study 05, 46.8% vs. 31.4%, $p = 0.01$); in study 04, response rates were also higher in the group treated with 12.5 mg of naloxegol (intention-to treat population, 40.8% vs. 29.4%, $p = 0.02$; patients with an inadequate response to laxatives, 42.6% vs. 28.8%, $p = 0.03$). A shorter time to the first post dose SBM and a higher mean number of days per week with one or more SBMs were observed with 25 mg of naloxegol *versus* placebo in both studies ($p < 0.001$), and with 12.5 mg of naloxegol in study 04 ($p < 0.001$). Pain scores and daily opioid dose were similar among the three groups. AEs (primarily gastrointestinal) occurred most frequently in the groups treated with 25 mg of naloxegol.

Treatment with naloxegol, as compared with placebo, resulted in a significantly higher rate of treatment response, without reducing opioid mediated analgesia (12). A 52-week, multicentre, open-label, randomized, parallel-group phase III study was conducted in outpatients with nonmalignant pain taking 30– 1000 morphine-equivalent units per day for at least 4 weeks. Patients were randomized 2:1 to receive naloxegol 25 mg/day or usual care [(UC) investigator-chosen laxative regimen] treatment for OIC (11). The safety set comprised 804 patients (naloxegol, $n = 534$; UC, $n = 270$). Mean exposure duration was 268 days with naloxegol and 297 days with UC. Pain scores and mean daily opioid doses remained stable throughout the study; no attributable opioid withdrawal.

AEs was observed. Two patients in each group had an adjudicated major adverse cardiovascular event unrelated to study drug; no AEs were reported nor adjudicated as bowel perforations. Naloxegol at a dose of 25 mg daily administered up to 52 weeks was safe and quite well tolerated in patients with nonmalignant pain and OIC (11). A more recent analysis of KODIAC-04 and KODI-

AC-05 studies demonstrated benefits of naloxegol in patients with inadequate response to conventional laxatives (LIR) (13). Patients with LIR were defined as those who, during 2 weeks, had to have reported OIC symptoms of at least moderate severity while taking at least one laxative class for a minimum of 4 days. Outpatients with noncancer pain and OIC were randomly assigned to receive a daily dose of 12.5 mg ($n = 240$) or 25 mg ($n = 241$) of naloxegol or placebo ($n = 239$). In general, positive findings observed in both studies were confirmed in the analysis of LIR patients. OIC response rates for the naloxegol 25 mg ($p < 0,001$) and the 12.5 mg ($p < 0,005$) LIR dose groups were significantly higher than in the case of placebo. Median times to first postdose SBM were 7.6, 19.2 and 41.1 hours for the naloxegol 25 mg, naloxegol 12.5 mg, and placebo groups, respectively. Other SBM measures, daily symptoms of OIC, and both the Patient Assessment of Constipation Symptoms, and Patient Assessment of Constipation Quality of Life scores improved from baseline with naloxegol treatment. Changes from baseline in opioid dose, pain scores and opioid withdrawal scores were similar among the treatment groups. These results suggest that naloxegol is an effective and well tolerated option in the treatment of OIC in patients who do not achieve adequate response from traditional laxatives (13).

ADVERSE EVENTS

Naloxegol is relatively well tolerated, although it may induce AEs, mostly from the GI tract, such as abdominal pain, diarrhoea, nausea, flatulence, upper abdominal pain and vomiting (12). These effects are usually transient and their intensity mostly mild to moderate. Other naloxegol AEs comprise fall, headache and hyperhydrosis. Naloxegol does not induce opioid withdrawal nor impair analgesia during opioid treatment. There were no reports on GI perforation, although patients with risk groups were not enrolled into the phase III studies (12).

In a phase II study (11), the most frequently reported treatment-emergent AEs were GI complaints and included abdominal pain, diarrhea and nausea. Similarly, the most frequently occurring treatment-emergent AEs considered by the investigator to be related to study medication were GI symptoms and these AEs increased with increments of naloxegol doses from 13 (39.4%) in the 5 mg cohort to 14 (46.7%) in the 25 mg cohort, and to 21 (60.0%) in the 50 mg cohort. The most common GI AEs in patients receiving naloxegol 5 mg, 25 mg and 50 mg doses were as follows: diarrhoea, five (15.2%), four (13.3%) and 11 (31.4%) patients; nausea, five (15.2%), four (13.3%) and seven (20.0%) patients; upper abdominal pain, six (18.2%), three (10.0%), and 10 (28.6%) patients; and abdominal pain, one (3.0%), nine (30.0%) and six (17.1%) patients, respectively (12). Hyperhi-

drosis occurred in four (12.1%) patients receiving 5 mg of naloxegol, two (6.7%) patients receiving 25 mg naloxegol, and three (8.6%) patients receiving 50 mg of naloxegol. Treatment emergent AEs led to study discontinuation of three patients in the 5 mg cohort (placebo, two; naloxegol, one), three patients in the 25 mg cohort (placebo, zero; naloxegol, three), and 14 patients in the 50 mg cohort (placebo, three; naloxegol, eleven). In the 50 mg cohort, seven cases of premature study discontinuation due to treatment-emergent AEs were considered possibly or probably related to study medication and included abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting, and abdominal cramping (12).

In a phase III study AEs leading to discontinuation in at least three patients in the 25 mg group were diarrhoea (2.8% of patients), abdominal pain (1.9%), and upper abdominal pain (1.4%) in study 04 and abdominal pain (3.9%), diarrhea (3.4%), nausea (1.7%), and vomiting (1.7%) in study 05. Individual serious AEs were infrequent and similar in type and frequency across the three groups in both studies. Serious AEs appeared in 5.2% and 6.1% (naloxegol 12.5 mg), in 3.3% and 3.4% (naloxegol 25 mg) patients in studies 04 and 05, respectively. No individual event was reported in more than two patients in any group in either study. Cardiovascular events were infrequent: acute myocardial infarction was observed in one patient in both naloxegol groups in 04 study and in two patients from placebo group in 05 study; in one patient from the latter group this AE was considered to be related to the study drug (12). In the long-term study during 52 weeks of the treatment, naloxegol was generally well tolerated (11). The frequency of AEs was 81.8% with naloxegol and 72.2% with UC. AEs occurred more frequently for naloxegol vs. UC, such as abdominal pain (17.8% vs. 3.3%), diarrhoea (12.9% vs. 5.9%), nausea (9.4% vs. 4.1%), headache (9.0% vs. 4.8%), flatulence (6.9% vs. 1.1%) and upper abdominal pain (5.1% vs. 1.1%). Most naloxegol-induced GI AEs occurred early, resolving during or after naloxegol discontinuation and were mild or moderate in severity. AEs leading to discontinuation of naloxegol appeared in 56 (10.5%) patients; the most common were as follows: diarrhoea, 11 (2.1%), abdominal pain, nine (1.7%) and vomiting in five (0.9%) patients. In the group UC, five (1.8%) patients withdrew from the study due to AEs (11). The pooled analysis of LIR patients (13) confirmed findings from 04 and 05 controlled studies (12). A greater incidence of AEs was found in naloxegol 25 mg group (63.1%) compared with 12.5 mg group (50.6%) and placebo (50.0%). The most frequent AEs reported by LIR patients receiving naloxegol 12.5 mg and 25 mg, respectively, were abdominal pain (7.6% and 15.8%), diarrhoea (6.8% and 10.4%), nausea (6.3% and 8.3%), vomiting (2.5% and 3.7%) and fall (2.5% and 0.8%). Frequency of flatulence, upper abdominal pain and hyperhidrosis were higher in naloxegol 25 mg compared with 12.5 mg dose and placebo (13).

SUMMARY

OIBD is a common complication in patients receiving long-term treatment with opioids. Any intervention should always be preceded with a detailed assessment of the OIBD symptoms in the wider context of the underlying disease and comorbidities as well as thorough patient's assessment, including nonmedical problems (14). Therapeutic choices can be made based on results of the treatment evaluated by the Bowel Function Index (BFI) as scores less than 30 indicate normal bowel function and BFI results 30 or higher suggest constipation (15). More clear definition of OIC may allow for more precise comparisons between different interventions. A significant progress has been made with targeted therapies for the management of patients with the symptoms of OIBD. Among currently available PAMORAs, naloxegol seems to be the most convenient thanks to an oral route and once-daily administration. Naloxegol is effective in patients with OIC not responding to traditional laxatives. It seems to display a well tolerated profile, as severe AEs were not reported regarding bowel perforation that was noticed in seven patients treated with subcutaneously administered methylnaltrexone. However, clinical studies of methylnaltrexone did not report such AEs and confirm its efficacy in patients with OIC. Apart from orally administered traditional oral laxatives and PAMORAs, currently available therapeutic options for patients with OIC comprise oxycodone/naloxone (restricted by a maximal daily dose of 160 mg/80 mg, normal hepatic function and intact portal circulation, although in the US, oxycodone/naloxone is approved only as an abuse-deterrent formulation) and lubiprostone (the only prokinetic registered for the treatment of OIC). However, lubiprostone does not address the underlying OIBD pathophysiology and the drug is not recommended for patients treated with diphenyl heptane opioids, such as methadone, as they interfere with the activation of chloride channels. Opioid switch or change of route of opioid administration may also be considered although the evidence is limited. The final steps are rectal measures and manual stool evacuation (under analgesia and sedation) when all measures fail.

REFERENCES

1. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
2. Brock C, Olesen S, Olesen A, et al. Opioid-induced bowel dysfunction. pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847-65.
3. Bell T, Panchal S, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.

4. Cook S, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224-32.
5. Mori T, Shibasaki Y, Matsumoto K, et al. Mechanisms that underlie μ -opioid receptor agonist-induced constipation: differential involvement of μ -opioid receptor sites and responsible regions. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;347:91-9.
6. Olesen A and Drewes A. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther* 2011;28:279-94.
7. Eldon M, Song D and Neumann T. NKTR-118 (oral PEG-naloxol), a PEGylated derivative of naloxone: demonstration of selective peripheral opioid antagonism after oral administration in preclinical models. Abstract no. 28. Poster presented at: The American Academy of Pain Management 18th Annual Clinical Meeting; 2007; 27–30 September, Las Vegas, NV.
8. Neumann T, van Paaschen H, Marcantonio A, et al. Evaluation of single oral doses of NKTR-118 (PEGNaloxol) as an oral peripheral opioid antagonist in healthy male subjects [abstract]. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1210.
9. Nelson A and Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:121-34.
10. Von Roenn J, Tack J, Barker P. Challenges in patient recruitment during KODIAC-06, a randomized, placebo-controlled, multicentre, phase III trial of naloxegol in patients with neoplasia and opioid-induced constipation (OIC). Poster presented at: MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer; June 2013; Berlin, Germany. *Support Care Cancer* 21:S259.
11. Webster L, Chey W, Tack L, et al. Randomized clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-9.
12. Chey W, Webster L, Sostek, et al. Naloxegol for opioid induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-96.
13. Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative inadequate response. *Unit Eur Gastroenterol J* 2015;3:471-80.
14. Poulsen J, Brock C, Olesen A, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:360-72.
15. Argoff C, Brennan M, Camilleri, M. et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Med* 2015;16:2324-37.

Riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas de los fármacos oncológicos

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN, GABRIELA TORRES PÉREZ-SOLERO, LAURA ORTEGA MORÁN

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

INTRODUCCIÓN

Clásicamente los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente oncológico se han dividido en tres grupos:

- Factores de riesgo dependientes del tumor.
- Factores de riesgo dependientes del paciente.
- Factores de riesgo dependientes del tratamiento.

La quimioterapia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV. Se estima que la quimioterapia incrementa hasta seis veces el riesgo de padecer un evento tromboembólico, alcanzando una incidencia anual estimada en los tumores más trombogénicos superior al 10% (1). El riesgo de ETV entre los distintos citostáticos no parece homogéneo existiendo diferencias significativas entre fármacos de diferentes familias e incluso entre fármacos de una misma familia terapéutica. En las última década nuevos fármacos biológicos se han incorporado al arsenal terapéutico del cáncer. El riesgo de ETE de estos fármacos no es bien conocido y la indicación de establecer tromboprolifaxis cuando se emplean no se ha establecido. Actualmente se disponen de pocos ensayos clínicos aleatorizados que hayan analizado de forma pormenorizada la incidencia y probabilidad de ETV y enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) asociada a los tratamientos antitumorales teniendo en cuenta la localización del evento, tipo de evento (sintomático *vs.* incidental), tiempo de ocurrencia, posibilidad de relación con otros tratamientos recibidos (cirugía, quimioterapia, otros fármacos, etc.) y su relación con un peor pronóstico. Se ha demostrado una infraestimación de la incidencia de ETV en los ensayos clínicos. Cabe destacar lo publicado por el grupo italiano de Mandala en *European Journal of Cancer* (2). Este grupo analizó 28 ensayos clínicos aleatorizados de quimioterapia en cáncer colorrectal publicados en las principales revistas médicas y demostró que menos del

25% de esos estudios recogían la incidencia de ETV en el texto o en las tablas de toxicidad, estando la ETV recogida dentro de los criterios de toxicidad no hematológica de *US National Cancer Institute Criteria for common toxicity*. 3 de los 5 estudios que recogían esta toxicidad la incidencia de ETV era inferior al 1%, cifra claramente infraestimada en una población de riesgo como el cáncer colorrectal avanzado. Otra dificultad añadida en la asignación del riesgo de ETE de un fármaco concreto reside en el propio diseño de los ensayos clínicos, que en numerosas ocasiones emplean diversos fármacos en combinación (poliquimioterapia) asociando diferentes factores de riesgo como el uso de catéter *port-a-cath*, uso de factores estimulantes de colonias, etc.

QUIMIOTERAPIA CLÁSICA

La quimioterapia se considera un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos tromboembólicos en el paciente con cáncer. El mecanismo por el que se produce este incremento del riesgo de trombosis no es bien conocido, el daño endotelial parece uno de los principales mecanismos implicados. El riesgo de ETE es muy heterogéneo entre las diferentes familias de citostáticos, y dentro de la misma familia entre los diversos fármacos que la componen. Por este motivo, la quimioterapia no debe considerarse en general y debe individualizarse especificando el tipo de fármaco. El fármaco que con mayor evidencia se ha asociado a un incremento del riesgo de trombosis es el cisplatino. Existen numerosas series de casos y muchos estudios retrospectivos que demuestran este incremento del riesgo. Entre ellos, destaca el estudio retrospectivo de Moore (3) que analizó retrospectivamente una cohorte de 932 pacientes que habían recibido quimioterapia basada en cisplatino por cualquier tipo de tumor. Los resultados mostraron

que el 18% de los pacientes habían presentado un evento tromboembólico en algún momento del tratamiento, con un 88% de los eventos diagnosticados en los 3 primeros meses. Como conclusión de este estudio se sugiere la realización de trombopprofilaxis ambulatoria en los pacientes con bajo riesgo de sangrado. En el metaanálisis publicado en 2012 por Seng y cols. (4) se describe un incremento del riesgo trombótico con un riesgo relativo, 1,67 (IC 95% 1,25-2,23; $p = 0,01$), con un mayor riesgo con la dosis semanales superiores a 30 mg/m² (RR 2,71; IC 95% 1,17-6,30; $p = 0,02$). Diversos estudios apoyan un incremento del riesgo de trombosis en los pacientes tratados con carboplatino, sin embargo con una menor incidencia de estos eventos en comparación con cisplatino (5). Para el oxaliplatino se ha descrito una incidencia global de ETV de aproximadamente un 2% (6,7). En diferentes estudios en cáncer de colon ha demostrado ser un fármaco seguro en relación a su posible riesgo trombótico, con una incidencia de trombosis inferior a la descrita para cisplatino y carboplatino (estudio PROTECHT (8) incidencia de trombosis: cisplatino 7%, carboplatino 5,5% y oxaliplatino 1,1%). En un estudio en cáncer esofagagástrico avanzado se objetivó una menor tasa de ETV con oxaliplatino (7,6%) que con cisplatino (15,1%), con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0003$) que se mantenían en el análisis multivariado (Hazard Ratio [HR] 0,51; $p = 0,001$) (9).

En un estudio retrospectivo en diferentes tipos de tumores 5-FU se asocia a una incidencia global de ETE de 7,3% con un mayor riesgo en los pacientes tratados con infusión continua (10).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, que incluyó más de 2.000 pacientes con tumores no hematológicos avanzados que recibieron tratamiento oncológico, se demuestra que el irinotecán se asocia de manera independiente con el desarrollo de ETV (HR: 1,89; IC 95%: 1,29-3,59; $p = 0,05$) (11). En cáncer colorrectal, el tratamiento con irinotecán se ha asociado con eventos trombóticos y arteriales mortales (12).

Existen numerosos casos clínicos, series de casos y estudios de pequeño tamaño que parecen establecer una clara relación entre la gemcitabina y el riesgo de trombosis venosa y arterial.

En un estudio retrospectivo con más de 400 pacientes diagnosticados de linfoma se observó que el tratamiento basado en una antraciclina es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis venosa (odds ratio [OR] 3,47; $p = 0,003$) (13). Con esquemas basados en antraciclinas en adyuvancia para el cáncer de mama se han comunicado incidencias de trombosis de hasta un 6%. También se han descrito incremento de eventos tromboembólicos con antraciclinas liposomales (14,15) y epirrubicina (cáncer esofagagástrico (16)).

Otros citostáticos asociados a un incremento de ETV son ciclofosfamida, mitomicina-C y methotrexate. Se

han notificado ocasionalmente eventos tromboembólicos venosos con docetaxel y paclitaxel (17). Diversos citostáticos frecuentemente empleados en diversos tipos de tumor no se han asociado con un incremento del riesgo de trombosis, entre estos destacan: pemetrexed, raltitrexed, bleomicina, temozolamida y alcaloides de la vinca. Datos relacionados con nuevos citostáticos como nab-paclitaxel no son concluyentes y sugieren no incrementar el riesgo de ETE (18).

FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

La incidencia y la asociación causal de los anticuerpos monoclonales con actividad antiangiogénica y los fenómenos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos, ha sido un tema controvertido en la última década. Actualmente no se ha demostrado un incremento significativo de ETV con el empleo de bevacizumab (19), aflibercept (20) y ramucirumab (21). Por el contrario uno de los últimos trabajos publicados que analiza el riesgo de ETV de bevacizumab asociado a quimioterapia en cáncer de próstata sugiere un posible efecto protector del uso de este fármaco (ETV grado ≥ 3 placebo 7,13% vs. bevacizumab 4,37%, 0,60, IC 95% [IC 95%] 0,35-1,02, $p = 0,059$) (22) en probable relación con un mejor control tumoral.

Sin embargo, al menos tres metaanálisis han confirmado un incremento del riesgo de ETEA asociado a bevacizumab (23). Es un incremento modesto pero significativo que duplica la incidencia de este evento alcanzando una incidencia neta de 2-3%. La aparición de ETEA se ha asociado con la edad > 65 años e historia previa de ETEA y el riesgo no varió según la dosis de bevacizumab empleada. Los ensayos con aflibercept indican una tendencia a una mayor incidencia de ETEA con su administración que no alcanza la significación estadística. En cuanto al riesgo de ETEA y ramucirumab, los datos son dispares en los principales ensayos clínicos aleatorizados. Se han notificado casos de eventos tromboembólicos arteriales asociados a este fármaco pero de forma similar a lo descrito con aflibercept sin alcanzar la significación estadística.

Entre los inhibidores tyrosin-quinasa con acción antiangiogénica destacan sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, regorafenib y axitinib. Un reciente metaanálisis que ha incluido 7.441 pacientes procedentes de 17 ensayos clínicos fase II y III analiza el riesgo de ETV (24). No se observa un incremento significativo de los eventos tromboembólicos de forma global (riesgo relativo 1,10, IC 95% 0,73-1,66, $p = 0,64$) ni de los eventos grado 3 o superior (riesgo relativo 0,85, IC 95% 0,58-1,25, $p = 0,41$). Tampoco se observaron diferencias basadas en el tipo de tumor y edad. El segundo metaanálisis (25) que analiza el riesgo de ETV en pacientes tratados con inhibidores tyrosin-quinasa de VEGFR,

no encuentra diferencias significativas en la incidencia de ETV respecto a los controles (riesgo relativo 0,912, IC95% 0,617-1,348, $p = 0,643$), con una incidencia global de ETV del 3%. No se encontraron diferencias entre los diferentes inhibidores tyrosin-quinasa analizados ni el tipo de tumor. Ambos metaanálisis concluyen que los tyrosin-quinasa no incrementan de forma significativa el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. El riesgo de ETEA fue analizado en un metaanálisis que incluyó más de 10.255 pacientes procedentes de ensayos clínicos fase II y III (26). Con sorafenib y sunitinib se demuestra una incidencia global baja de ETEA 1,4% (IC 95% 1,2% a 1,6%). Se demuestra un pequeño pero significativo incremento de eventos arteriales en pacientes tratados con estos fármacos, con un riesgo relativo 3,03 (IC 95% 1,25-7,37; $p = 0,015$), comparado con los pacientes control. De nuevo no se encontraron diferencias por el tipo de tumor. Un segundo metaanálisis analiza el riesgo de ETEA (27) en 9711 procedentes de 19 ensayos clínicos aleatorizados. La incidencia global de ETEA fue baja 1,5% (IC 95% 1,0-2,3%). El uso de tyrosin-quinasa de VEGFR se asoció con incremento del riesgo de desarrollar ETEA comparado con los controles (odds ratio 2,26, IC 95% 1,38-3,68, $p = 0,001$). El evento arterial más frecuente fue la isquemia cardíaca 67,4%. El riesgo de ETEA no varió de forma significativa en función del tipo de tumor, tratamiento, inhibidor tyrosin-quinasa o el tipo de ensayo clínico. En resumen, todos metaanálisis detectan un incremento significativo de los eventos arteriales con una incidencia global baja inferior al 2%.

FÁRMACOS ANTI-EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR)

Los anticuerpos anti-EGFR cetuximab y panitumumab parecen asociarse con un incremento significativo del riesgo de ETV en pacientes con tumores sólidos, tanto en cáncer de colon como en cáncer de cabeza y cuello (28). Un metaanálisis que incluye 13 estudios aleatorizados prospectivos fases II y III analiza el riesgo de ETV asociado a estos fármacos. Este estudio encuentra un riesgo relativo para ETV en pacientes tratados con estos anticuerpos de 1,32 (IC 95% 1,07-1,63; $p = 0,01$) frente al grupo control. En particular, el incremento del riesgo de ETV es mayor cuando se combinan con quimioterapia basada en cisplatino e irinotecán, así como en pacientes con enfermedad avanzada frente a enfermedad reseca (29,30).

En este mismo metaanálisis se analizaron cinco estudios aleatorizados prospectivos fases II y III para evaluar el riesgo de ETEA asociado a estos fármacos, y se halló un riesgo relativo de 1,34 (IC 95% 0,94-1,9; $p = 0,11$) en comparación con el grupo control, pero sin alcanzar la significación estadística.

Necitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que bloquea el sitio de unión del ligando

de EGFR. Necitumumab, en combinación con cisplatino y gemcitabina, se ha aprobado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso metastásico y es el primer fármaco biológico en este subtipo de CPNM. Necitumumab más quimioterapia se ha asociado con un incremento del riesgo de ETV en comparación con los pacientes que solo recibieron quimioterapia en dos ensayos aleatorizados fase III, estudio SQUIRE (RR 1,699; IC 95% 1,09-2,65) y estudio INSPIRE (RR 1,58; IC 95% 0,99-2,52). Algunos autores han sugerido un posible efecto de clase asociado a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

Erlotinib y gefitinib son inhibidores tyrosin-quinasa de EGFR aprobados en cáncer de pulmón y páncreas. El único metaanálisis disponible del riesgo de ETE en relación con estos fármacos no detecta un incremento significativo del riesgo de eventos venosos (riesgo relativo 1,16, $p = 0,65$) ni arteriales (riesgo relativo 1,34; IC 95% 0,94-1,9 $p = 0,11$) (12). Afatinib es otro inhibidor potente selectivo e irreversible de los receptores de la familia ErbB, aprobado en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR. En ninguno de los principales estudios desarrollados con este fármaco se ha descrito un incremento de fenómenos tromboembólicos (incidencia probable $< 1\%$) (31,32). No se ha observado un incremento de los ETE en pacientes tratados con lapatinib (33,34).

En cuanto a los anticuerpos monoclonales anti-Her 2 trastuzumab, pertuzumab y TDM-1 empleados en cáncer de mama y cáncer gástrico no se ha observado un incremento de la incidencia de ETV asociado a su uso.

OTROS INHIBIDORES TYRSON-QUINASA Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Crizotinib es un potente inhibidor selectivo del receptor de la tirosina-quinasa ALK, MET y sus variantes oncogénicas (eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK). Este fármaco ha sido aprobado en cáncer de pulmón localmente no microcítico avanzado o metastásico ALK positivo. Recientemente los tumores de pulmón ALK positivos se han asociado a un incremento del riesgo de ETE respecto a otros subtipos de cáncer de pulmón (mutaciones en EGFR o k-ras) (35). En los dos estudios publicados en New England Journal of Medicine tanto en primera (36) como en segunda línea (37) no se ha descrito un incremento significativo de eventos trombóticos venosos ni arteriales asociados crizotinib. En el material presentado en el apéndice del estudio de segunda línea (19) se describe una incidencia de embolia de pulmón superior en los pacientes tratados con crizotinib en comparación con quimioterapia, 5% vs. 2% respectivamente, mientras que en el estudio de primera línea (18) (18) la incidencia de embolia de pulmón fue ligeramente superior en el brazo estándar de tratamiento, crizotinib 6% vs. quimioterapia 7%.

Everolimus es un selectivo inhibidor de mTOR que ha sido aprobado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, tumores neuroendocrinos pancreáticos y cáncer renal. En el estudio fase III de registro BOLERO-2 (38) de everolimus con exemestano frente a exemestano más placebo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y receptor estrogénico positivo y HER2/neu negativo, no se demostró un incremento de ETE (no se observan eventos tromboticos grado 3-4). De forma similar en el estudio fase III RADIANT-3 (39) doble ciego de everolimus frente a placebo no se describen eventos tromboticos venosos o arteriales grado 3-4 en ninguna de las ramas del ensayo. Por último en el estudio RECORD-1 (40) en cáncer de riñón avanzado politratado que compara everolimus frente a placebo tampoco detecta un incremento de ETV o ETEA. Se puede concluir que el tratamiento con everolimus no origina un incremento de fenómenos tromboembólicos en diferentes poblaciones de paciente con cáncer avanzado.

Palbociclib es un inhibidor de las ciclinas dependientes de cinasas 4 y 6. *In vitro* reduce la proliferación celular de líneas celulares de cáncer de mama receptores de estrógeno positivas bloqueando el progreso de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Palbociclib está aprobado en combinación con letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptores estrógeno positivo, Her 2 negativo, en primera línea de tratamiento hormonal de enfermedad avanzada o metastásica. En el ensayo PALOMA1/TRIO-18 (41) que dio lugar a la indicación se ha comunicado una mayor incidencia de embolia pulmonar en los pacientes tratados con palbociclib frente a los que no recibieron el fármaco (4% vs. 0%). Sin embargo en el ensayo clínico PALOMA3 (42) que compara palbociclib más fulvestrant vs. fulvestrant en pacientes con progresión a una terapia endocrina previa la incidencia de embolia de pulmón en los pacientes tratados con la combinación fue 0,9% frente 0% con la monoterapia.

Actualmente ninguno de los inhibidores de b-raf y MEK aprobados (dabrafenib (43), vemurafenib (44) y trametinib (45)) se ha relacionado con un incremento de la ETE.

INMUNOTERAPIA

Recientemente se ha introducido en el arsenal terapéutico oncológico diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversos receptores de los linfocitos T encargados de mediar la respuesta inmune del organismo. Por el momento no existe evidencia de que los anticuerpos anti-CTLA-4 (nivolumab y pembrolizumab) y anti-PD1 (ipilimumab) aprobados en cáncer de riñón, pulmón y melanoma incrementen el riesgo de ETV o ETEA. Sin embargo si se han descrito otros eventos adversos cardiovasculares como la miocarditis.

HORMONOTERAPIA

Desde la aprobación en 1977 de tamoxifeno por la U.S. Food and Drugs Administration múltiples estudios han demostrado que la terapia hormonal con tamoxifeno en cáncer de mama es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV. Se estima un incremento del riesgo de ETV sintomática en mujeres tratadas en un contexto adyuvante es 1,5 a 7,1 veces superior al grupo control (observación o placebo) siendo el riesgo mayor en mujeres postmenopáusicas (riesgo asociado a la edad). El empleo de inhibidores de la aromatasa (IA) también se ha asociado con un incremento del riesgo de ETV pero menor al descrito con tamoxifeno. Un metaanálisis publicado en 2011 compara el riesgo de ETV de tamoxifeno con IA como tratamiento adyuvante hormonal en mujeres posmenopáusicas, incluyendo siete estudios y 30.023 mujeres (46). La utilización prolongada de IA se asoció con un descenso del RR de ETV del 45% en las paciente que recibieron IA en comparación con tamoxifeno (RR 0,55; IC 95% 0,46-0,64; $p < 0,001$). Un segundo metaanálisis publicado en 2013 (47) confirma el menor riesgo de eventos tromboembólicos venosos de los IA en comparación con tamoxifeno (OR 0,61; $p < 0,001$). Fulvestrant es un antiestrógeno puro aprobado en cáncer de mama. Los estudios 0020 y 0021 (48) compararon fulvestrant con anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que habían progresado a terapia hormonal. En el análisis conjunto de los dos estudios no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de ETV entre los dos fármacos (anastrozol 4,5% vs. fulvestrant 3,5%, $p = 0,46$). Todos estos datos sugieren que fulvestrant parece tener un menor riesgo de ETV que tamoxifeno en las mujeres con cáncer de mama avanzado hormonodependiente.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico del cáncer de próstata resistente a la castración dos fármacos con actividad antiandrogénica: enzalutamida y abiraterona. Ninguno de los ensayos clínicos fase III que han dado lugar a su aprobación hacen referencia expresa a un incremento del riesgo de ETV asociado al uso de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
2. Mandalà M, Barni S, Floriani I, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. *Eur J Cancer* 2009;45:65-73.
3. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. A large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29:3466-73.
4. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:4416-26.

5. Barni S, Labianca R, Agnelli G, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179.
6. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:1481-92.
7. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: a systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91:9-34.
8. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the PROTECHT score. *Intern Emerg Med* 2012;7:291-2.
9. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-93.
10. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
11. Shah MA, Capanu M, Soff G, et al. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1702-9.
12. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2574-6.
13. Zhou X, Teegala S, Huen A, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med* 2010;123:935-41.
14. Briasoulis E, Pentheroudakis G, Karavasilis V, et al. Weekly paclitaxel combined with pegylated liposomal doxorubicin (CaelyxTM) given every 4 weeks: dose-finding and pharmacokinetic study in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2004;15:1566-73.
15. Basso U, Roma A, Brunello A, et al. Bi-weekly liposomal doxorubicin for advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years). *J Geriatr Oncol* 2013;4:340-5.
16. Khanna A, Reece-Smith AM, Cunnell M, et al. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer. *Dis Esophagus* 2014;27:242-7.
17. Ficha técnica docetaxel, entrada 12-3-16, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf
18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
19. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-64.
20. Taberero J, Allegra CJ, Rougier PR, et al. Meta-analysis of anti-VEGF class adverse events from three double-blind (db), placebo (pbo)-controlled phase III trials with IV aflibercept (Afl). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):3579.
21. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel vs. placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.
22. Patel JN, Jiang C, Hertz DL, et al. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). *Cancer* 2015;121:1025-31.
23. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
24. Sonpavde G, Je Y, Schutz F, et al. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:80-9.
25. Qi W, Min D, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:2967-74.
26. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
27. Qi WX, Shen Z, Tang LN, et al. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:71-82.
28. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-9.
29. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-80.
30. Li X, Shan BE, Wang J, et al. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e81897.
31. Sequist LV, Yang JC, 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.
32. Schuler M, Yang JC, Park K, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016;27:417-23.
33. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
34. Piccart-Gebhart M, Holmes A, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (Suppl; abstr LBA4).
35. Verso M, Chiari R, Mosca S, et al. Incidence of Ct scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma. *Thrombosis Research* 2015;136:924-7.
36. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib vs. chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
37. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib vs. chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
38. 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.
39. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
40. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell

- carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
41. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole vs. letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
 42. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-19.
 43. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
 44. 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.
 45. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
 46. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-309.
 47. Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. *Breast*. 2013;22:121-9.
 48. Howell A, Phippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant vs. anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005;104:236-9.

Segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (cpcnp) pd-11 positivo: mayor supervivencia vs. docetaxel

MARGARITA MAJEM TARRUELLA

Hospital de Barcelona. Barcelona

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer tanto a nivel mundial como en España. El tratamiento del CPNM (cáncer de pulmón no microcítico) avanzado en pacientes sin mutaciones conocidas consiste en la administración de quimioterapia de primera línea basada en la platino. En casos seleccionados de CPNM no escamoso, la quimioterapia se puede combinar con bevacizumab. A pesar de ello, la mayoría de pacientes progresarán tras el tratamiento de primera línea.

Entre las distintas opciones de tratamiento de segunda línea, la inmunoterapia se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento en pacientes con CPNM escamoso y no escamoso. Actualmente disponemos de evidencia científica de la superioridad en eficacia de fármacos inmunoterápicos anti-PD1 y anti-PD-L1 frente a docetaxel: nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab (Tabla I).

La selección de pacientes mediante un biomarcador permite seleccionar el fármaco con mayor probabilidad de eficacia y, además, optimizar los resultados y conse-

guir el mayor uso racional de recursos. PD-L1 es una proteína que se expresa en las células tumorales y que se une al receptor PD-1 del linfocito para inactivarlo. La determinación de PD-L1 se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica, y actualmente disponemos de distintos tests para su determinación (Tabla I).

Con los fármacos anti-PD1 y anti-PD-L1 se ha observado que la magnitud del beneficio del fármaco es proporcional al nivel de expresión de PD-L1. En el ensayo KEYNOTE-001 se observó una clara correlación entre la expresión de PD-L1 y la eficacia clínica de pembrolizumab, con un mayor beneficio en eficacia en pacientes con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 \geq 50%), y sin observar una mayor eficacia en aquellos pacientes con tumores PD-L1 < 1%. Posteriormente, en el ensayo KEYNOTE-010, confirmó la superioridad de pembrolizumab frente a docetaxel en pacientes con PD-L1 > 1%, sin diferencia significativa en términos de eficacia según el nivel de expresión de PD-L1, confirmando su eficacia en todos los pacientes PD-L1. Recientemente los

TABLA I

<i>Estudios fase III vs. docetaxel en CPNM</i>	<i>CheckMate 017</i>	<i>CheckMate 057</i>	<i>KEYNOTE-010</i>	<i>OAK</i>
Fármaco	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Selección por PD-L1	NO	NO	SÍ	NO
Histología	ESCAMOSA	NO ESCAMOSA	TODOS	TODOS
Mediana SG	9,2 vs. 6,0 0,62 (p: 0,0004)	12,2 vs. 9,5 0,75 (p < 0,001)	10,4 vs. 12,7 vs. 8,5 2mg/kg: 0,71 (p: 0008) 10mg/kg: 0,61 (p: 0001)	13,8 vs. 9,6 0,73 (p: 0,0003)
Clon mAb PD-L1	28-8	28-8	22C3	SP142
Positividad	\geq 1%	\geq 1%	\geq 1%	\geq TC1 o \geq IC1
Score	Membrana cel. tumoral	Membrana cel. tumoral	Membrana cel. tumoral	Membrana cel. tumoral y cel. inmune

datos del estudio de primera línea KEYNOTE-024 han demostrado la superioridad de pembrolizumab sobre la quimioterapia en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$.

En los estudios de segunda línea con nivolumab y atezolizumab, si bien la eficacia del fármaco era significativa para todos los pacientes, también observamos un beneficio proporcional a la expresión de PD-L1, siendo menor, incluso no significativo en pacientes PD-L1 $< 1\%$

Recientemente se han publicado dos metanálisis que sugieren que el beneficio de los fármacos anti-PD1 y anti-PD-L1 frente a docetaxel es proporcional a la expresión de PD-L1, así como la ausencia de un beneficio en términos de eficacia (respuesta y supervivencia) frente a docetaxel de estos fármacos en pacientes con tumores con niveles de PD-L1 $< 1\%$.

REFERENCIAS

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.
5. Rittmeyer A1, Barlesi F2, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2016 pii: S0140-6736(16)32517-X. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. [Epub ahead of print]

La inmunoterapia como cambio de paradigma

ENRIQUETA FELIP FONT

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Los inhibidores de PD1 y de PDL1 se consideran, en la actualidad, tratamiento estándar de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. En este escenario clínico, cuatro ensayos fase III aleatorizados han demostrado beneficios significativos en supervivencia global a favor de dichas estrategias cuando se comparaba nivolumab (anti-PD1), pembrolizumab (anti-PD1) restringido a pacientes con al menos un 1% de expresión de PD-L1 en células tumorales, o atezolizumab (anti-PD-L1) con docetaxel como tratamiento de segunda línea. Los resultados de dichos estudios randomizados han establecido las estrategias anti-PD1/anti-PDL1 como tratamientos efectivos en segunda línea de CPNM avanzado. No hay ningún estudio que compare directamente los diferentes compuestos entre ellos en ensayos randomizados. Nivolumab y pembrolizumab han recibido la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA como terapia de segunda línea, en el caso de pembrolizumab restringido a tumores que expresan PDL1 ($\geq 1\%$); la FDA ha aprobado recientemente atezolizumab como tratamiento de segunda línea.

En el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM, el estudio KEYNOTE 024, claramente demuestra que hay un subgrupo de pacientes con expresión intensa de PDL1 en el tumor para los que pembrolizumab es el nuevo tratamiento estándar. Así pues, en primera línea, el estado de PDL1 debe considerarse un nuevo biomarcador predictivo, conjuntamente con la mutación de EGFR y la translocación de ALK que va a definir el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado.

Las estrategias de combinación de quimioterapia más inmunoterapia y de anti-CTLA4 con anti-PD1/anti-PDL1 han conseguido resultados prometedores en estudios fase I-II. Son necesarios resultados de estudios aleatorizados, en la actualidad en marcha, para definir el papel de las

combinaciones de anti-PD1/anti-PDL1 con quimioterapia y con anti-CTLA4 en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM.

En pacientes con CPNM tratados con estrategias de inmunoterapia será necesario identificar los mecanismos moleculares de resistencia adquirida a dichos fármacos, conocer la eficacia de las terapias locales combinadas con inmunoterapias y determinar la actividad de otras combinaciones de tratamiento para definir la mejor secuencia de tratamiento en los pacientes con CPNM.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N. Engl. J. Med* 2015;373:123–35. DOI:10.1056/NEJMoa1504627.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N. Engl. J. Med* (2015). DOI:10.1056/NEJMoa1507643.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab vs. docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial, *Lancet* 2016;387:1540–50. DOI:10.1016/S0140-6736 (15) 01281-7.
4. Barlesi F, Keunchil P, Ciardiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in advanced NSCLC. ESMO 2016 LBA44-PR (n.d.).
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2016;375:1823–33. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
6. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study, *Lancet Oncol* 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
7. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and anti-tumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study, *Lancet Oncol* 2016;17:299–308. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00544-6.

Abordaje integral del cpcnp: planteamiento actual y perspectivas futuras. Inhibidores de alk: progresos terapéuticos

JAVIER DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid

Aproximadamente entre el 2 y el 5% de los adenocarcinomas de pulmón tienen presencia de reordenamientos en ALK. Estos tumores ALK+ tienen un comportamiento biológico diferente y, por tanto, los pacientes suelen tener un perfil clínico peculiar: edad de presentación más temprana, mayor frecuencia en mujeres, ausencia de historial previo de tabaquismo, histología predominante de adenocarcinoma y ausencia de mutaciones en EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) o KRAS. Además, pueden tener peor pronóstico, con presencia de múltiples metástasis al momento del diagnóstico (1) y casi la mitad de los pacientes con tumores ALK+ desarrollan metástasis en el SNC (sistema nervioso central) durante el transcurso de su enfermedad. Por fortuna, se han desarrollado diferentes inhibidores específicos que han demostrado una alta sensibilidad y una mayor eficacia que la quimioterapia (2).

Crizotinib ha demostrado una mayor supervivencia libre de progresión que la quimioterapia convencional, tanto en primera (3) como en segunda línea de tratamiento. Por ello actualmente es el tratamiento estándar para los tumores con reordenamiento de ALK. Sin embargo, crizotinib presenta ciertas limitaciones: la tasa de respuesta de crizotinib en primera línea es del 60-70%, por lo que un 20% de enfermos no logran una reducción significativa de la enfermedad y en un 10% de casos hay progresión, lo que indica una resistencia inicial al fármaco. Por otra parte, a pesar de ofrecer beneficio clínico muy significativo en comparación con la quimioterapia, en un tiempo medio de 10 meses se produce progresión de la enfermedad (4). La existencia de resistencias primarias o secundarias puede explicar la ausencia de eficacia de crizotinib. Estas pueden originarse por la adquisición de una amplificación, fusión o mutación secundaria en el dominio tirosina quinasa de ALK, como, por ejemplo, la mutación L1196M.

Finalmente más del 50% de los pacientes desarrollarán metástasis en SNC, una afectación que impacta negativamente en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes. La limitada eficacia de crizotinib en la enfermedad del SNC puede deberse a su baja penetración a través de la barrera hematoencefálica del SNC.

Por ello, es importante desarrollar nuevos inhibidores que sean eficaces y que puedan revertir las resistencias a crizotinib y mejorar la actividad en la afectación del SNC al alcanzar mayores concentraciones terapéuticas a ese nivel. Uno de los principales agentes en estudio es alectinib.

El estudio AF002JG recomendó la dosis de alectinib de 600 mg cada 12h, como la óptima para tratamiento, ya que a dosis de 900 se observó como toxicidad limitante cefaleas y neutropenia (5).

Posteriormente, dos ensayos en fase II, NP28761 y NP28673, confirmaron la eficacia de alectinib (6,7). Ambos estudios mostraron la eficacia de este fármaco en un contexto de fracaso de crizotinib, y con una mayoría de pacientes tratados también con quimioterapia. Alectinib alcanzó unas tasas de respuesta objetiva alrededor del 50%, que se mantenían durante un periodo de 12 meses, y con una supervivencia libre de progresión sobre los 8-9 meses, en ambos estudios.

El análisis conjunto de NP28761 y NP28673 ha demostrado la eficacia de alectinib no solo a nivel sistémico sino en el SNC, en pacientes que fracasan a crizotinib (8). En esta población, alectinib ha demostrado una tasa de control de enfermedad del SNC de un 90% y un 85%, en pacientes con enfermedad medible o enfermedad medible/no medible, respectivamente. Esto se acompañó con unas tasas de RC del 25%. Además, las respuestas obtenidas en el SNC tuvieron una duración aproximada de 11 meses, comparable a la duración de la respuesta observada en la enfermedad sistémica global.

Otro aspecto importante, son las respuestas obtenidas en las subpoblaciones con o sin radioterapia previa, lo que sugiere que alectinib es eficaz independientemente del historial de irradiación sobre el SNC, lo que hace plantearse el retraso de la radioterapia craneal para evitar sus efectos secundarios.

Por ello, en diciembre de 2015, alectinib fue aprobado por la FDA para pacientes con CPNM avanzado ALK+ que progresaron o eran intolerantes a crizotinib, gracias al estudio en fase I/II NP28761 (EEUU y Canadá) y al estudio en fase II NP28673 (Global). Además, se encuentra aprobado en Japón, Israel, Canadá y Corea del Sur también tras fallo a crizotinib.

Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes el estudio ALUR, un ensayo aleatorizado en fase III, realizado en pacientes con cáncer de pulmón ALK+ avanzado o metastásico, que compara la administración de alectinib frente a quimioterapia de segunda línea pemetrexed o docetaxel hasta progresión, tras quimioterapia con platino y crizotinib (9).

Los estudios ALEX han comparado alectinib frente a crizotinib como tratamiento de primera línea. Los datos del estudio japonés, J-ALEX, fueron presentados en el congreso ASCO de 2016 (10). En el primer análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas de alectinib sobre crizotinib con una SLP que no se había alcanzado aún en el grupo tratado con alectinib (IC 95% 20,3-NA) frente a los 10,2 meses en el grupo tratado con crizotinib (IC 95% 8,2 – 12,0), (HR fue de un 0,34 (0,17-0,71; $p < 0,0001$). Los datos del estudio ALEX, centrados en población occidental, todavía no han alcanzado el suficiente número de eventos para realizar el análisis comparado. Sin embargo, si se confirman los buenos resultados del estudio J-ALEX, alectinib podría considerarse la opción más eficaz como

tratamiento de primera línea para estos tumores con reordenamiento de ALK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3673-9.
2. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014;40(2):300-6.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2167-77.
4. Chun SG, Choe KS, Iyengar P, et al. Isolated central nervous system progression on crizotinib: an Achilles heel of non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation? *Cancer Biol Ther* 2012;13(14):1376-83.
5. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1119-28.
6. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-42.
7. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016;34(7):661-8.
8. Gadgeel SM, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:4079-85.
9. Wolf J, et al. ALUR: a phase III study of alectinib vs. chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Poster Presented at ESMO 2016 Congress. 7-11 October 2016. Copenhagen, Denmark. Poster 1290 TIP.
10. Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. Alectinib vs. crizotinib in ALK inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: primary results from the J-ALEX study. Presented at ASCO annual meeting 2016.

Cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Optimizando la secuenciación

EVA CIRUELOS GIL

Servicio de Oncología Médica. Unidad de Cáncer de Mama. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid

La sobreexpresión del oncogén HER2 ocurre en el 15-20% de los tumores de mama. La adición del anticuerpo monoclonal antiHER2 trastuzumab a la quimioterapia incrementa de forma significativa la supervivencia global y libre de progresión (SG y SLP) en pacientes HER2-positivos que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada (1). Este tratamiento antiHER2 ha cambiado la historia natural de la enfermedad, y la combinación de trastuzumab y un taxano ha sido la primera línea estándar de tratamiento durante muchos años. Estudios como HERNATA demostraron que otras combinaciones alternativas al taxano como la vinorelbina son tan eficaces y menos tóxicas en comparación con regímenes de docetaxel más trastuzumab (2). En la comparación de diferentes antiHER2 en primera línea, el estudio MA31 nos dice que lapatinib es inferior a trastuzumab en combinación con un taxano en pacientes no tratados previamente para enfermedad avanzada (3).

Posteriormente ha surgido el desarrollo de los biosimilares de trastuzumab; el primer estudio ha sido el Heritage, que muestra que el biosimilar produce la misma tasa de respuestas que el fármaco original (4).

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que impide la heterodimerización HER2/HER3 y activa la citotoxicidad mediada por anticuerpos. La adición de pertuzumab al tratamiento de primera línea con trastuzumab y docetaxel produce una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global (5).

Tras la progresión a la primera línea con trastuzumab, la recomendación ha sido mantener el fármaco antiHER2 dados datos retrospectivos y prospectivos. Más allá de eso, en la segunda línea se ha recomendado la combinación de capecitabina más lapatinib, que ha demostrado beneficio en tasa de respuestas y SLP frente a capecitabina sola (6). También la combinación de trastuzumab más

lapatinib sin quimioterapia ha demostrado beneficio en SG en pacientes pretratados (mediana de líneas previas 4 dentro del subgrupo de pacientes con receptores hormonales negativos (7)).

Los anticuerpos conjugados tratan de minimizar la toxicidad dirigiendo la quimioterapia citotóxica al interior de la célula. TDM1 es una molécula de trastuzumab unida a una molécula de emtansina, y es capaz de producir la inhibición de la señal inducida por HER2, activa la citotoxicidad mediada por anticuerpos y dirige la emtansina al interior de la célula donde se produce la inhibición de la polimerización. TDM1 ha demostrado aumentar la eficacia en supervivencia libre de progresión y global frente al tratamiento estándar en pacientes que han recibido una línea previa de tratamiento para enfermedad metastásica (estudio EMILIA (8)) o más de una línea previa (estudio THERESA (9)).

Por otro lado, la combinación de pertuzumab con TDM1 en primera línea no ha demostrado beneficio significativo en el tratamiento en primera línea en el estudio Marianne (10).

Otro reto importante son las metástasis cerebrales, que aparecen hasta en el 50% de los pacientes. Las guías clínicas recomiendan aplicar únicamente tratamiento local sin modificar el tratamiento sistémico si no hay evidencia de progresión extracerebral. Existen algunos datos de la eficacia de la combinación de capecitabina más lapatinib incluso antes del tratamiento local de dichas lesiones en el estudio Landscape (11), así como con el uso de TDM1 en un análisis de subgrupos del estudio EMILIA.

Como conclusión, podemos decir que en cáncer de mama avanzado HER2-positivo la ganancia en SLP y SG con la aplicación de los nuevos fármacos ha sentado un precedente en oncología. La aplicación de pertuzumab en combinación con un taxano y trastuzumab en primera línea; el uso de TDM1 en segunda línea, y el resto de alternativas (trastuzumab con otras quimioterapia,

capecitabina con lapatinib, trastuzumab con lapatinib) en tercera y sucesivas líneas hacen de esta secuencia una historia de éxito terapéutico para nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slamon D, 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;285:1252–61.
2. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264–71.
3. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33:1574–83.
4. Rugo HS, A Barve, CF Waller, et al. Heritage: a phase III safety and efficacy trial of the proposed trastuzumab biosimilar Myl-1401° vs. Herceptin. ASCO Annual Meeting; Chicago, IL; Jun 3–7, 2016. LBA503.
5. Swain S, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;356:1487.
7. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2585–92.
8. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab-emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *NEJM* 2012;367:1783.
9. Krop IE, Kim SB, Gonzalez Martín A, et al. Trastuzumab-emtansine vs treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer. THERESA phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:689.
10. Perez E, Barrios C, Eierman W, et al. Trastuzumab emtansine plus or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for HER2-positive advanced breast cancer. Primary results of the phase III Marianne study. *J Clin Oncol* 2016;34:141.
11. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):64–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1. Epub 2012 Nov 2.
12. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, et al: Trastuzumab emtansine.

Datos en vida real. Una visión más completa de la patología

JOAN ALBANELL MESTRES

Hospital del Mar. Barcelona

¿NECESITAMOS DATOS DE EVIDENCIA EN MUNDO REAL?

Los ensayos clínicos tradicionales se realizan habitualmente en poblaciones de paciente específicas y en entornos especializados que difieren de los marcos clínicos más amplios. En estos ensayos se toman medidas para controlar la variabilidad y asegurar la calidad de los datos que generan. Sin duda, el ensayo clínico sigue siendo el instrumento de referencia para desarrollar evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de los tratamientos y nos pueden ayudar a entender el mecanismo de acción de los fármacos. Sin embargo, la alta validez interna de los ensayos se consigue a expensas de posibles incertidumbres en su generalización a poblaciones de pacientes más amplias y a diversos entornos asistenciales.

¿EN QUÉ CONSISTE LA EVIDENCIA DE MUNDO REAL?

De manera paralela, crece el interés en los estudios de evidencia de mundo real (RWE), que se ven favorecidos por el crecimiento exponencial en el acceso a datos de las historias clínicas electrónicas, a bases de datos, y a aplicaciones y software que aumenta su factibilidad. Los RWE se pueden definir como la información en salud procedente de múltiples fuentes distintas a la investigación clínica tradicional, incluyendo las historias clínicas electrónicas, datos de facturación, registros de dispensación y aplicaciones en salud. Así, los estudios de evidencia de mundo real son un instrumento que complementa y amplía la información para describir la eficacia y seguridad de los fármacos a lo largo del ciclo vital del producto, y se consideran de importancia creciente a la luz de la expansión reciente de los productos a los que se otorga una aprobación condicional. Estos estudios son también de interés para las autoridades sanitarias para valorar las relaciones de riesgo-beneficio a largo plazo y

evaluaciones médico-económicas. Sin una metodología apropiada, sin embargo, los estudios de RWE pueden dar lugar a conclusiones y mensajes erróneos. Para aumentar la validez de los de RWE es por tanto necesario mejorar y estandarizar la metodología y la calidad de los datos, a veces incierta si se toman directamente de la práctica clínica. Organismos como la FDA y el NIH Collaborative están desarrollando e implementando métodos para incorporar los datos de la historia clínica electrónica y de otras fuentes a la investigación.

ESTUDIO ESME: EJEMPLO DE PACLITAXEL Y BEVACIZUMAB

Una de las iniciativas mejor estructuradas al respecto es el programa ESME, que consiste en una iniciativa académica liderada por la red de 18 centros de cáncer francesa Unicancer, en relación a la centralización de datos de vida real en cáncer de mama metastásico (ESMEMBC). Estos 18 centros atiende a un tercio de los pacientes oncológicos en Francia. ESME incluye a 14.000 pacientes con un seguimiento medio de 40 meses. El primer análisis presentado concierne a la descripción de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo tratadas en primera línea con paclitaxel con o sin bevacizumab. En este análisis, las pacientes que recibieron la combinación de paclitaxel y bevacizumab presentaron una supervivencia global significativamente superior que las pacientes tratadas con paclitaxel solo (HR 0,672; mediana 27,7 vs. 19,8 meses). La supervivencia libre de progresión fue también superior en el grupo de la combinación (HR 0,739; 8,1 vs. 6,4 meses). Los resultados fueron consistentes cuando se aplicaron análisis de soporte y de sensibilidad. La principal conclusión del estudio es que los resultados de supervivencia global de la combinación están en línea con la reportada

en los ensayos fase III con bevacizumab y quimioterapia. Por otro lado, en los ensayos fase III no se constató beneficio en supervivencia global. En ESME, el grupo de paclitaxel solo tuvo una supervivencia inferior (19,8 meses) a la del ensayo pivotal E2100. Pese a que los posibles sesgos de prescripción influyen probablemente en los resultados, este tipo de estudios tienen también por objetivo el compartir estándares que mejoren la precisión de los datos de los hospitales y de las bases de datos y contribuir a mejorar el conocimiento de los estudios de RWE y su relación causal con los resultados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES; EJEMPLOS CON TERAPIA ANTI-HER2

Los estudios observacionales forman parte del espectro de RWE. Estos estudios pueden ser útiles para generar hipótesis; valorar si los hallazgos de los ensayos clínicos tradicionales son generalizables a poblaciones y entornos amplios; realizar una monitorización de la seguridad; examinar cambios en los patrones de uso terapéutico y medir e implementar la calidad de la aplicación clínica real de los avances médicos. La calidad en el desarrollo (retrospectivo o prospectivo) de los estudios observacionales es clave para poder estimar la fiabilidad de las conclusiones.

Dentro de los estudios observacionales en cáncer de mama, uno de los que ha arrojado información de mayor relevancia clínica es el estudio RegistHER; es el mayor estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, que incluye a 1.023 mujeres recién diagnosticadas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. RegistHER ha aportado valiosa información clínica sobre el manejo y evolución de las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y metástasis cerebrales sobre la evolución de pacientes con metástasis de novo vs. enfermedad recurrente, sobre disparidades raciales, sobre características que definen y predicen supervivencia a largo plazo, o sobre el manejo de la población con receptores hormonales positivos. Existen otros estudios similares como SystHER, de inicio reciente. También se han realizado, o están en curso, estudios observacionales relevantes en cáncer de mama metastásico en España, como el estudio CASCADE (tratamiento según inmunofenotipo, tratamientos aplicados según estado evolutivo de la enfermedad) de acceso a nuevas terapias anti-HER2 (KNowHER) o estudios de reciente inicio como el estudio RegistEM de GEICAM para estudiar el patrón de tratamiento de las pacientes. Además se han reportado estudios de RWE en enfermedad HER2 positiva. Un estudio holandés constató en pacientes de vida real que aquellas tratadas con

trastuzumab tenían una supervivencia libre de enfermedad y global comparables a las reportadas en ensayos randomizados. Estos datos de RWE son informativos para la toma de decisiones y proporcionan información adicional de pacientes inteligibles en ensayos clínicos.

APROBACIONES CONDICIONALES Y EVIDENCIA DE MUNDO REAL

A la vista de la rápida incorporación de la medicina de precisión en oncología y al tratamiento de enfermedades raras (o subpoblaciones moleculares muy limitadas) es previsible que sigamos viviendo aprobaciones aceleradas. En este contexto, los estudios de RWE tienen el potencial de ser un elemento crítico para confirmar el beneficio y valor clínicos de las nuevas terapias moleculares, si bien aún el uso de RWE aún no está sistematizado para facilitar la aprobación plena de estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Sherman et al. Real World Evidence: What is it and What can Tell Us? *NEJM* 2016 375; 2293.
2. Delaloge et al. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. *Ann Oncol* 2016;27(9):1725-32.
3. Yardley et al. Long-term survivor characteristics in HER2-positive metastatic breast cancer from registHER. *Br J Cancer* 2014;110(11):2756-64.
4. Yardley et al. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):725-34.
5. Rugo HS et al. Racial disparities in treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(3):461-70.
6. Tripathy et al. First-line treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer from registHER. *Oncologist* 2013; 18(5):501-10.
7. Kaufman et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135(3):875-83.
8. Brufsky et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4834-43.
9. Tripathy et al. The SystHERs registry: an observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:307.
10. Seferina et al. Real-Life Use and Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Early Breast Cancer Patients: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist* 2015;20(8):856-63.

Olaparib: primer inhibidor de PARP

ANA OAKNIN BENZAQUEN

Servicio de Oncología Médica. Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario (EOC) es el tumor ginecológico maligno más letal, con supervivencias a los 5 años en torno al 45%, lo cual hace necesario la mejora y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido hay que tener presente que el cáncer de ovario engloba diferentes tipos histológicos con características moleculares específicas que determinan un comportamiento clínico particular. Globalmente, aproximadamente el 75% de los cánceres de ovario, son carcinomas serosos papilares de alto grado (HGSOC), caracterizándose fundamentalmente por la presencia de mutaciones en el gen TP53 y por presentar en un 50% de los casos deficiencias en la vía de reparación del ADN, conocida como Reparación Homóloga, del inglés Homologous Recombination (HR), tal y como demostró el análisis molecular de The Cancer Genome Atlas (TCGA). La vía de HR es crítica en la respuesta al daño del ADN y constituye un punto importante en las terapias dirigidas.

DESARROLLO DE LOS INHIBIDORES DEL PARP EN CÁNCER DE OVARIO

La explotación de las deficiencias en la vía del HR (HRD) mediante los inhibidores de la enzima PARP (poly ADP ribose polymerase) ha constituido la base del primer abordaje de medicina personalizada en cáncer de ovario. PARP es una familia constituida por 17 miembros, de los cuales PARP-1 es el mejor caracterizado y juega un papel fundamental en la reparación del daño de cadena única del ADN, (del inglés, single-strand breaks (SSB)) a través de la vía de reparación de bases, (del inglés, base excision repair (BER)). En aquellas células que presentan deficiencias en la reparación del daño de cadena doble (del inglés, double-strand break (DSB)) debido a la presencia de HRD, la inhibición de PARP

y con ello el daño perpetuado en SSB resulta en una “letalidad sintética”. Este proceso de letalidad sintética se caracteriza por el hecho de que las células tumorales son objetivo selectivo de la inactivación de dos genes o vías al tiempo, cuando la inactivación de cada uno de ellos no es letal para las células. La demostración mas clara del concepto de letalidad sintética procede del tratamiento de los cánceres asociados a mutaciones en los genes BRCA, genes fundamentales para el correcto funcionamiento de la vía de HR.

Inicialmente, el desarrollo de los inhibidores del PARP (PARP inh) estaba centrado exclusivamente en las pacientes con mutaciones germinales en los genes BRCA1 Y BRCA 2 (gBRCA-mut). Estas mutaciones están presentes en el 15-20% de EOCs, mientras que las mutaciones somáticas en BRCA1 and BRCA2 se han identificado en un 6-7% de los HGSOC. Sin embargo, la publicación de los datos del TCGA, demostrando que hasta un 50 % of HGSOCs podían presentar deficiencias en la vía de HR, incluyendo mutaciones de

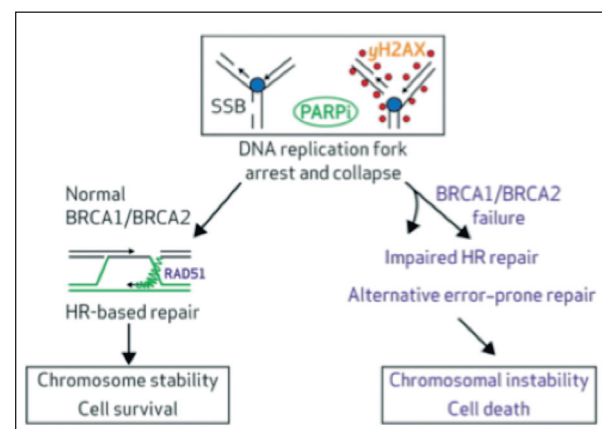


Fig. 1. Mecanismo de Acción de los Inhibidores del PARP.

TABLA I
RESULTADOS DE EFICACIA: ESTUDIO 19. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

<i>BRCA mutado</i>				
Supervivencia libre de progresión	11,2 meses	4,3 meses	p < 0,00001	HR = 0,18 IC95% = 0,11-0,31
<i>BRCA mutado</i>				
Supervivencia global	34,9 meses	31,9 meses	p = 0,192	HR = 0,73 IC 95% = 0,45-1,17
<i>BRCA wild type</i>				
Supervivencia libre de progresión	5,6 meses	5,5 meses	p = 0,007	HR = 0,53 IC 95% = 0,33-0,84
<i>BRCA wild type</i>				
Supervivencia global	24,5 meses	26,2 meses	p = 0,96	HR = 0,99

Adaptado de Ledermann y cols. Lancet Oncol 2014;15:852–61.

genes tales como BRCA, ATM, CHEK2, RAD51 and MRE11A, amplió el desarrollo de los PARP inh a todos los HGSO, asumiendo que también se podrían beneficiar dado la presencia de HRD.

Los estudios clínicos iniciales realizados con PARP inh en monoterapia en la población de pacientes con BRCA-mut han venido seguidos de estudios analizando el papel del los PARP inh en combinación con quimioterapia y como tratamiento de mantenimiento después del tratamiento con platino.

En diciembre de 2014, 10 años después del inicio del desarrollo clínico de olaparib, el primer PARP inh desarrollado, olaparib, fue aprobado para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario recurrente asociado a mutaciones en BRCA1 y BRCA 2 en dos indicaciones diferentes. Olaparib fue aprobado por la The United States Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento para pacientes con EOC asociado a mutaciones germinales en BRCA1/2 que hubieran recibido 3 o más líneas de quimioterapia previamente. La aprobación se realizó en base a los resultados del Protocolo 42. En este estudio, 137 pacientes con cáncer de ovario recurrente asociado a gBRCAmut y tratados con una media de 3,4 líneas previas de quimioterapia, alcanzaron unas respuestas objetivas del 33% (95% IC, 26%–42%) y una supervivencia libre de progresión de 7,9 meses (95% IC, 5,6–9,6 meses).

En Europa, la indicación del olaparib fue en un escenario clínico diferente. La aprobación se estableció como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario en recaída platino sensible asociado a mutación germinal o somática en BRCA 1/2 y BRCA 2 tras haber sido tratadas con una combinación de quimioterapia basada en platino y haber alcanzado respuesta parcial o completa. Esta aprobación se obtuvo tras los datos publicados del Protocolo 19 [12]. El Protocolo 19

era un estudio aleatorizado, doble-ciego que comparaba la administración de Olaparib frente a placebo como tratamiento de mantenimiento en pacientes con HGSO en recaída platino sensible tras haber recibido al menos 2 líneas previas con platino. El estudio fue positivo y alcanzó su objetivo primario: la supervivencia libre de progresión (SLP) era significativamente superior en el grupo de pacientes que recibieron olaparib como tratamiento de mantenimiento. La mediana de SLP fue de 8,4 meses en el brazo de olaparib frente a los 4,8 meses del grupo placebo (HR 0,35; 95% IC, 0,25–0,49; p < 0,001). Además, el estudio tenía preestablecido analizar sus objetivos atendiendo al estatus de BRCA. En el grupo de pacientes portadoras de mutación en BRCA, la SLP fue significativamente estadísticamente superior en el grupo de olaparib comparado con placebo, la mediana de SLP fue de 11,2 vs. 4,3 meses (HR, 0,18; p < 0,0001). De las 136 pacientes con una mutación en BRCA, un 14% tenían una mutación somática (mutación de BRCA identificada en el tumor sin mutación en línea germinal) no viendo diferencias en el beneficio obtenido por estas pacientes comparado al obtenido en las portadoras de mutación germinal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474(7353):609e15.
2. Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2008;8(3):193e204.
3. Ame JC, Spencehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. Bioessays 2004;26(8):882–93.
4. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005; 434(7035):913e7.
5. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917e21.

6. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30:2654–63.
7. Kaufman B, ShapiraFrommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA 1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244–50.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–92.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:852–61.

Quimioterapia de elección tras hormonoterapia en cáncer de mama metastásico

SARA LÓPEZ-TARRUELLA COBO

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Aproximadamente un 5% de los diagnósticos de cáncer de mama (CM) se hacen en estadio IV de inicio (1) y hasta un 30% de las pacientes con estados precoces recaerá en su enfermedad (2). La introducción de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico ha mejorado la supervivencia de las pacientes en los últimos años de acuerdo a algunas series, fundamentalmente en CM metastásico HER2 positivo y RH positivo (3,4).

Los objetivos en el tratamiento CM metastásico son fundamentalmente mejorar y mantener la calidad de vida, prolongando la supervivencia y reduciendo los síntomas asociados al tumor (5,6). La toma de decisiones equilibrada que considere las características de la enfermedad (7) y de la paciente es clave en esta etapa del tratamiento del CM (8). La carga tumoral, las terapias previamente recibidas, la respuesta y toxicidades asociadas a las mismas, así como el estado de salud general, las preferencias de las pacientes y la esperanza de vida estimada son factores a considerar en la elección de la quimioterapia (5).

El CM es heterogéneo, en particular en los tumores RH positivo HER2 negativo, y las guías nacionales e internacionales de manejo del CM coinciden en recomendar la hormonoterapia como opción de elección (sola o en combinación con terapias de diana) incluso en presencia de enfermedad visceral a menos que exista crisis visceral/enfermedad amenazante para la vida o resistencia a la terapia endocrina (9,11). El concepto de enfermedad agresiva es multifactorial e importante para determinar el inicio del tratamiento sistémico con quimioterapia en este subgrupo de pacientes (12).

Las opciones terapéuticas de primera línea basadas en quimioterapia son múltiples y con la introducción de nuevos fármacos como los inhibidores de CDK4/6 su

momento de inicio se retrasa en la historia evolutiva de la enfermedad de estas pacientes. En general es preferible la mono-quimioterapia secuencial a la terapia combinada, pero siempre dependiendo de los objetivos planteados en el tratamiento de cada paciente individual (13). De modo general las guías SEOM resumen las principales alternativas como sigue (9):

- Las antraciclinas o taxanos solos o en combinación son las opciones de elección en pacientes sin terapia adyuvante previa o con recaídas tardías (según las dosis acumuladas previamente administradas en el caso de las antraciclinas). Dentro de este apartado destaca el tratamiento con nuevas formulaciones de taxanos como nab-paclitaxel como alternativa a considerar.
- La combinación de bevacizumab y taxano es una opción en primera línea que ha demostrado beneficio en términos de SLP y tasa de respuesta, no así en supervivencia global.
- Para aquellas pacientes pre-tratadas con antraciclinas y taxanos en adyuvancia se pueden considerar otras opciones como la vinorelbina o capecitabina en primera línea de tratamiento que añaden la opción de la vía de administración oral.

Para las pacientes con CM metastásico en primera línea de tratamiento con quimioterapia no hay una única opción terapéutica (14). El equilibrio entre la eficacia del tratamiento y la toxicidad asociada al mismo debe guiar la toma de decisiones para cada paciente individual en la práctica diaria.

Finalmente, es interesante tener en cuenta en el manejo multimodal de las pacientes con CM y metástasis óseas (situación frecuente en el caso de tumores RH positivo HER2 negativo) la necesidad de considerar el uso de agentes anti-resortivos, calcio y vitamina D junto con la terapia sistémica elegida en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, et al. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. *JAMA* 2015;313(2):165.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2005;365(9472):1687-717.
3. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *The Breast* 2017;31:46-50.
4. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110(5):973-9.
5. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, et al. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer—guidance on the guidelines. *Curr Oncol* 2015;22(1):29.
6. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol* 2015;16(1):e32-e42.
7. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2695-704.
8. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5):v15-9.
9. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015;17(12):946-55.
10. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871-88.
11. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-29.
12. González A, Lluch A, Aba E, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2016 Dec 3]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-016-1571-4>
13. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2015 Oct 11]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008792.pub2/abstract>
14. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2016 Dec 5.

Tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de mama tipo luminal

ISABEL ÁLVAREZ LÓPEZ

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

El tratamiento hormonal con terapia antiestrogénica es en el momento actual la base del tratamiento de los tumores luminales tanto en adyuvancia como en la enfermedad avanzada. En el último año se han presentado resultados que van a suponer cambios en el abordaje de este grupo de pacientes. Si bien los datos más relevantes se han producido en el área de la terapia hormonal combinada con terapias dirigidas como con los inhibidores de ciclinas y de la vía de inhibidores de PI3K/mTOR, y que se revisarán en otras ponencias, también se han presentado resultados relevantes con terapia hormonal sola.

En el tratamiento de la enfermedad avanzada, la hormonoterapia como tratamiento de elección inicial ha sido hasta ahora la recomendación inicial y así se ha presentado en la última guía de ASCO (Asociación Americana de Oncología Clínica) (1) y se mantiene en la última guía ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) (2), siendo los inhibidores de aromatasa la elección en primera línea en pacientes postmenopáusicas. En este año se han presentado los datos del estudio FALCON (3). En este ensayo fase III randomizado, doble ciego se compara en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2negativo, y que nunca hubiesen recibido hormonoterapia, el tratamiento estándar con un inhibidor de aromatasa no esteroideo (IANE), anastrozol (A) con Fulvestrant 500 (F). El objetivo primario era la supervivencia libre de progresión y se objetiva un incremento significativo a favor del F (HR 0,797 (95% IC 0,637–0,999); $p = 0,0486$) con un incremento absoluto en la SLP de 13,8 m (A) a 16,6 m (F), más evidente en el subgrupo con solo afectación ósea y/o de partes blandas.

En el caso de la enfermedad localizada, en premenopáusicas se consolida la recomendación del uso en adyuvancia de la supresión ovárica combinada tamoxifeno (TMX) o con inhibidores de aromatasa (IA) en pacientes premenopáusicas de alto riesgo y así se reco-

ge en la última guía de ASCO (4). Por otro lado hemos tenido los primeros resultados en cuanto a la duración del tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa. El estándar de tratamiento adyuvante en pacientes postmenopáusicas es el uso de inhibidores de aromatasa bien de inicio o en secuencia tras tamoxifeno con una duración del tratamiento adyuvante de al menos 5 años. Con respecto a la duración de tratamiento hormonal adyuvante más allá de 5 años, en el caso del tamoxifeno ya se ha objetivado beneficio, bien con el uso posterior de inhibidores de aromatasa como con el uso de tamoxifeno hasta 10 años (5). El primer estudio presentado que analiza la prolongación del uso IA adyuvante tras 5 años de IA es el estudio MA.17R (6). En este estudio se objetiva un aumento significativo de la SLP a 5 años, 95% (95% IC, 93 - 96) con letrozol y 91% (95% IC; 89 - 93) con placebo (HR 0,66; $p = 0,01$), sin objetivarse aún un impacto en la supervivencia global (SG). Sin embargo otros estudios presentados posteriormente, NSABP B-42 (7), DATA (8) e IDEAL (9) y que analizan también la prolongación del tratamiento con IA más allá de 5 años, no ha sido significativos en cuanto SLP. Sin embargo el estudio NSABP B-42, el más parecido en diseño al MA.17R cuando se analiza con los criterios para SLP del MA.17R (dejando como evento la recurrencia y la 2ª neo en mama, eliminando otras segundas neos) también se objetiva un resultado significativo. Por otro lado el grupo de Oxford EBCTCG ha presentado los datos de recaída de pacientes RH+ tratadas con hormonoterapia por 5 años entre los años 6 a 15, objetivándose una tasa de recurrencia persistente a lo largo de este periodo y con el T y N como factores pronósticos relevantes (10). Por ese motivo habría que valorar la prolongación del uso de IA en función del riesgo de recaída tardía en función del T y N y seguramente con el uso de perfiles genómicos que ayuden a definir mejor el riesgo de recaída tardía y teniendo en cuenta la comorbilidad (ósea y cardiovascular).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rugo H, Rumble RB, Macrae E et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3069-103.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw544. First published online: December 5, 2016.
3. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997–3005.
4. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34:1689-701.
5. O’Leary CG, Ellis H, Higgins M. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor-positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2016;28(6):455-60.
6. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-19.
7. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/NSABP B-42. Program and abstracts of the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2016; San Antonio, Texas. Abstract S1-05.
8. Tjan-Heijnen VC, Van Hellemond IE, Peer PG, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 vs. 6 years of anastrozole after 2-3 years of tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. Program and abstracts of the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2016; San Antonio, Texas. Abstract S1-03.
9. Blok EJ, van de Velde CJH, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 2006-05). Program and abstracts of the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2016; San Antonio, Texas. Abstract S1-04.
10. Pan H, Gray RG, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 505).

Definiendo la secuencia óptima en el tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico

ANA DE JUAN FERRÉ, BLANCA HERRERO LÓPEZ, ISABEL BERNAT PIÑA

Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

El cáncer de mama metastásico (CMM) es una enfermedad incurable y en este contexto, los principales objetivos terapéuticos son incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Aproximadamente entre el 6-10% de los CM debutan metastásicos y un 20-40% de los CM recaen. Por otra parte, es una enfermedad heterogénea con múltiples formas de presentación dependiendo de la localización de las metástasis y de la agresividad tumoral que en ocasiones, dificultan la elección del mejor tratamiento en cada una de las situaciones clínicas (1-3).

En la selección terapéutica influyen factores que dependen de la situación clínica de la paciente (edad biológica, comorbilidades, menopausia, preferencias personales, síntomas), de las características del propio tumor (fenotipo, tiempo y tipo de progresión, agresividad y carga tumoral) y de los tratamientos (toxicidades y respuestas previas, resistencias, comodidad de la administración). Además de la accesibilidad farmacológica, ligada al coste, la experiencia del propio profesional determina también la prescripción terapéutica.

En otros bloques del congreso se comentan los principales avances terapéuticos en CMM HER2 positivo y el papel de la hormonoterapia y otras dianas en los tumores hormono-sensibles. Por esta razón y para evitar reiteraciones, la presentación se centra en las cuestiones que influyen en la selección (y secuencia) de la quimioterapia.

La ausencia de receptores hormonales, la aparición de resistencias en la enfermedad inicialmente hormono-sensible, junto con la presencia de enfermedad visceral sintomática, motivan la indicación de quimioterapia. En general, se prefieren regímenes en monoterapia utilizados de forma secuencial, ya que ocasionan menos toxicidades

sin que repercuta en la supervivencia de las pacientes (4), y se mantienen hasta toxicidad o progresión (5). Solo se recomiendan esquemas en combinación en enfermedad rápidamente progresiva y sintomática, ya que consiguen mayor tasa de respuestas y subsiguientemente mejoría más rápida de los síntomas. Aunque el diagnóstico y la identificación de los diferentes perfiles génicos permite tratamientos más individualizados (6), cuando se requiere quimioterapia ésta es común para los diferentes fenotipos, con la única excepción de los platinos en los tumores BRCAm (7).

Como ya se ha mencionado, la utilización de agentes únicos de forma secuencial se acepta como un estándar, pero la evidencia científica en relación a la secuencia óptima tras antraciclinas y taxanos es sorprendentemente limitada (8). Aunque las guías disponibles exponen las diferentes posibilidades no aclaran este aspecto (9-12) y el abanico terapéutico es tan amplio, que incluso dos pacientes con características clínicas similares y tumores con un perfil biológico parecido, podrían tratarse de forma radicalmente opuesta. Debido a esto, se publica un documento que establece recomendaciones generales en primera, segunda y tercera línea basada en la experiencia clínica de varios oncólogos españoles (1). Además del retratamiento con taxanos y antraciclinas, fármacos como la vinorelbina (incluyendo esquemas metronómicos (13-14)), capecitabina, gemcitabina, platinos y más recientemente eribulina, nab-paclitaxel y bevacizumab entre otros, forman parte del arsenal terapéutico que se considera en los diferentes escenarios clínicos. Se describirán concretamente dos de ellos: tumores con RE positivos que requieren quimioterapia (Tabla I) y triple negativo (Tabla II).

TABLA I
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PROPUESTO EN PACIENTES CON TUMORES RE POSITIVOS
(MODIFICADO DE MESTRES JA Y COLS. CLIN CANCER RES 2016)

<i>Línea de quimioterapia</i>	<i>Tipo de quimioterapia</i>	
Primera	Paclitaxel semanal ± bevacizumab Antraciclina y paclitaxel semanal secuencial Vinorelbina Capecitabina Nab-paclitaxel	
Segunda	Vinorelbina Capecitabina Nab-Paclitaxel	Eribulina Paclitaxel semanal Antraciclina liposomal
Tercera	Vinorelbina Capecitabina Nab-Paclitaxel	Eribulina Antraciclina liposomal Vinorelbina metronómica Ciclofosfamida metronómica

TABLA II
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PROPUESTO EN PACIENTES CON TUMORES TRIPLE NEGATIVO (MODIFICADO
DE MESTRES JA Y COLS. CLIN CANCER RES 2016)

<i>Línea de quimioterapia</i>	<i>Quimioterapia si debut metastásico o SLP > 12 m</i>	
Primera	Paclitaxel sem ± bevacizumab Platino y gemcitabina Platino y taxano	BRCAM
	Vinorelbina Capecitabina Vinorelbina y capecitabina	Sin alopecia Vía oral Fragilidad
Segunda	Capecitabina Vinorelbina; Vinorelbina + Capecitabina	Eribulina Nab-paclitaxel
Tercera	Paclitaxel sem ± bevacizumab Capecitabina ± bevacizumab Vinorelbina Vinorelbina + Capecitabina	Eribulina Nab-paclitaxel Antraciclina liposomal Carboplatino ± gemcitab

BIBLIOGRAFÍA

- Mestres JA, iMolins AB, Martínez LC, et al. Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2016 [Epub ahead of print].
- Twelves C, Jove M, Gombos A, et al. Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2016;100:74-87.
- González A, Lluch A, Aba E, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Clin Transl Oncol 2016 [Epub ahead of print].
- Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12):CD008792.
- Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011;29(16):2144-9.
- Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast 2015;24(2): S26-35.
- Tutt A, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. SABCS 2014:S3-01.
- Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. Lancet Oncol 2011;12(11):1053-61.
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast 2017;31:244-59.
- Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. Clin Transl Oncol 2015;17(12):946-55.
- Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;32(29):3307-29.
- Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Guía resumida 2015.
- 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. Clin Breast Cancer. 2010;10(4):301-6.
- De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. Tumori 2015;101(1):30-5.

El tratamiento con quimioterapia hoy en pacientes her2 negativo: el papel de eribulina

FERNANDO MORENO, VALERIA PEÑALVER, ALBA DÍAZ, ANA MARÍA LUNA

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

A pesar del desarrollo de terapias dirigidas, la quimioterapia sigue desempeñando un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 negativo. Los taxanos y las antraciclinas son considerados los dos grupos de fármacos citotóxicos más activos (1). Sin embargo, su uso en pacientes con cáncer de mama avanzado está limitado por dos factores. En primer lugar, con frecuencia, las pacientes han recibido estos fármacos en estadios iniciales lo que conduce al desarrollo de resistencias. En segundo lugar, su administración aumenta el riesgo de toxicidad acumulativa, tanto cardíaca como neuropatía periférica. Tras progresión a antraciclinas y taxanos así como en pacientes en los que esté contraindicada su administración no existe un tratamiento estándar universalmente aceptado (2). Fármacos como capecitabina, vinorelbina y gemcitabina han demostrado actividad en esta población de pacientes (3-5). No obstante, la evidencia disponible proviene mayoritariamente de ensayos fase II, no disponiéndose de estudios comparativos. Existe por tanto, la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que mejoren el índice terapéutico y de identificar factores predictivos de respuesta que ayuden a definir la secuencia óptima de tratamiento en cáncer de mama avanzado.

Mesilato de eribulina es un compuesto derivado del poliéter macrólido Halicondrina B, encontrado en esponjas marinas (6). Su mecanismo de acción es diferente al de los taxanos y alcaloides de la vinca actuando mediante su unión al final de los microtúbulos, inhibiendo su crecimiento, ocasionando una parada en el ciclo celular y finalmente la muerte celular mediante apoptosis (7). A nivel preclínico se ha observado una actividad inhibitoria más potente que vinblastina o paclitaxel sobre líneas celulares de cáncer de mama así como actividad en líneas celulares de cáncer de ovario resistentes a paclitaxel (8).

En los estudios fase I se alcanzó una dosis máxima tolerada de 1,4 mg/m² administrada los días 1 y 8 cada

21 días, siendo la neutropenia la toxicidad limitante de dosis más común (9). Los estudios fase II realizados en población muy pretratada de CMM mostraron unos porcentajes de respuesta entre 9,3% y 21,3% y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) entre 2,6 y 3,7 meses. En primera línea disponemos de dos estudios que valoran la actividad de eribulina. El primero de ellos incluyó pacientes con CMM HER2 negativo alcanzando un porcentaje de respuestas del 28,6% y una SLP de 6,8 meses, mientras que en el segundo realizado en pacientes con CMM HER2 positivo la combinación de eribulina y trastuzumab alcanzó un porcentaje de respuestas del 71,2% y una SLP de 11,6 meses (10-15) (Tabla I).

El primer ensayo fase III fue el estudio EMBRACE (The Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice vs. E7389) (16). Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado y abierto que incluyó 762 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían progresado a antraciclinas y taxanos. Las pacientes fueron aleatorizadas según una randomización 2:1 a recibir eribulina 1,4 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días o tratamiento a elección del investigador. En este estudio, el tratamiento a elección del investigador fue definido como cualquier quimioterapia en monoterapia, tratamiento hormonal o biológico, radioterapia o tratamiento de soporte. El objetivo principal del estudio fue demostrar un beneficio en supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluyeron SLP, porcentaje de respuestas y duración de la respuesta. El 64% de las pacientes expresaban receptores hormonales y el 74% eran HER2 negativos. La mitad de las pacientes tenían 3 o más localizaciones metastásicas y la mediana de número de regímenes de quimioterapia recibidos fue de 4. La mayoría de las pacientes habían sido tratadas previamente con capecitabina.

Un total de 508 pacientes fueron tratadas con eribulina y 254 según tratamiento a elección del investigador (96% quimioterapia y 4% tratamiento hormonal).

TABLA I
ESTUDIOS FASE II CON MESILATO DE ERIBULINA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Referencia	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Mediana de regímenes de quimioterapia previa	Porcentaje de Respuestas	SLP (Meses)	SG (Meses)	Neutropenia (G3/4)	Neuropatía (G3/4)
Vahdat et al. 2009 (10)	1,4 mg/m ² 1,8,15 q28	103	4	11,5%	2,6	9	64%	5%
Cortes et al. 2010 (11)	1,4 mg/m ² 1,8 q21	299	4	9,3%	2,6	10,4	54%	6,9%
Aogi et al. 2012 (12)	1,4 mg/m ² 1,8 q21	81	3	21,3%	3,7	11,1	95%	3,7%
McIntyre et al. 2014 (13)	1,4 mg/m ² 1,8 q21	56	0	28,6%	6,8	ND	50%	20%
Vahdat et al. 2013 (14)	1,4 mg/m ² 1,8 q21	101	ND	15,4%	3,1	ND	31%	10%
Wilks et al. 2014 (15)	1,4 mg/m ² 1,8 q21 + Trastuzumab	52	0	71,2%	11,6	ND	26,9%	38,5

ND: No disponible

El estudio alcanzó su objetivo principal al conseguir un incremento en SG con eribulina. Así, la mediana de SG en las pacientes tratadas con eribulina fue de 13,1 meses vs. 10,6 meses en el grupo de tratamiento a elección del investigador (HR 0,8; 95% IC 0,66-0,99, p = 0,041). A pesar del incremento en SG, la diferencia en SLP no fue estadísticamente significativa (3,7 vs. 2,2 meses; HR 0,97, 95% IC 0,71-1,05, p = 0,137) según la valoración radiológica independiente. Cuando estos resultados se analizaron según la valoración del investigador, la mediana de SLP fue similar (3,6 vs. 2,2 meses) pero al haber menor número de pacientes censurados, el beneficio para eribulina fue superior y estadísticamente significativo (HR 0,76, 95% IC 0,64-0,9, p = 0,002). Igualmente, porcentaje de respuestas fue superior en las pacientes tratadas con eribulina vs. terapia a elección del investigador (12% vs. 5%, p = 0,002).

Los efectos adversos grado ≥ 3 que aparecieron con más frecuencia con eribulina que con el grupo control fueron la neutropenia (45% vs. 21%), leucopenia (14% vs. 6%) y neuropatía periférica (9% vs. 2%). Los efectos secundarios que motivaron discontinuación del tratamiento aparecieron en 13% y 15% de las pacientes tratadas con eribulina y tratamiento a elección del investigador respectivamente.

El estudio EMBRACE ha sido el primero en demostrar un beneficio en SG en pacientes con CMM pretratados. La elección del tratamiento a elección del investigador como brazo control hace que los resultados sean

aplicables a la práctica clínica habitual. No obstante, el relativamente bajo número de pacientes tratados con cada régimen de quimioterapia en el grupo de tratamiento a elección del investigador no permite una comparación con estos tratamientos de modo individual (Tabla II).

El segundo estudio fase III randomizado (estudio 301) comparó eribulina según el mismo esquema utilizado en el estudio EMBRACE con capecitabina (1.250 mg/m² días 1-14 cada 21 días) en pacientes previamente tratados con antraciclinas y taxanos (17). Se incluyeron 1.102 pacientes según una randomización 1:1. Los objetivos principales del estudio fueron en análisis de SG y SLP siendo los objetivos secundarios porcentaje de respuestas, calidad de vida y SG a 1, 2 y 3 años. La mayoría de las pacientes (70%) recibieron tratamiento en primera o segunda línea para la enfermedad avanzada, 85% tenían metástasis viscerales y un 70% eran HER 2 negativo.

A diferencia del estudio EMBRACE no se alcanzaron los objetivos principales. La mediana de SLP fue similar en ambos brazos (4,1 vs. 4,2 meses; HR 0,98 95% IC 0,86-1,11, p = 0,736) al igual que la SG (15,9 vs. 14,5 meses; HR 0,88, 95% IC 0,77-1,01, p = 0,056). En un análisis planificado de subgrupos se observó un beneficio a favor de eribulina en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo (HR 0,84, 95% IC 0,72-0,98), RE negativo (HR 0,78, 95% IC 0,64-0,96) y triple negativo (HR 0,70, 95% IC 0,55-0,91). El perfil de toxicidad observado fue el ya conocido para estos fármacos: la neutropenia fue más frecuente con eribulina (grado

TABLA II
ESTUDIOS FASE III CON MESILATO DE ERIBULINA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 NEGATIVO

Referencia	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje de Respuestas	SLP (Meses)	SG (Meses)	Neutropenia (G3/4)	Neuropatía (G3/4)
Cortés et al. 2011 (10)	Eribulina vs. tratamiento a elección de investigador	762	12% vs. 5% p = 0,002	3.7 vs. 2.2 p = NS	13.1 vs. 10.6 p = 0,041	45%	9%
Kaufman et al. 2015 (11)	Eribulina vs. capecitabina	1102	11% vs. 12% p = NS	4.1 vs. 4.2 p = NS	15.9 vs. 14.5 p = NS	46%	4%

NS: No significativo

3/4 en el 46%) y el síndrome mano-pie más común con capecitabina (45% cualquier grado, 14% grado 3/4). La neuropatía de cualquier grado fue descrita en el 13% de las pacientes tratadas con eribulina siendo grado 3/4 en el 4% de las pacientes. En el análisis de calidad de vida se observó que las pacientes tratadas con eribulina tenían 6.5 puntos más de incremento en la calidad de vida ($p = 0,048$) y 15,3 puntos más de mejoría en función cognitiva ($p = 0,001$). Sin embargo, las pacientes tratadas con capecitabina experimentaban una mejoría de 3,3 puntos en la función emocional ($p = 0,033$) probablemente relacionada con el uso de un tratamiento oral. Aunque el estudio no alcanza los objetivos planificados, la eficacia observada de eribulina es similar a la conseguida con capecitabina con un perfil diferente de toxicidad que lo puede hacer más adecuado para determinadas pacientes.

Para obtener mayor información sobre la actividad de la eribulina, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) solicitó un análisis conjunto de los estudios EMBRACE y 301 en función de la expresión de receptores hormonales y HER2 (18). Se incluyeron 1.062 pacientes en el brazo de eribulina y 802 en el brazo control. El tratamiento con eribulina se asoció a un incremento absoluto de 2,4 meses en SG (15,2 vs. 12,8 meses; HR 0,85, 95% IC 0,77-0,95, $p = 0,003$). La magnitud del beneficio fue especialmente significativa en tumores HER2 negativos (15,2 vs. 12,3 meses; HR 0,82, $p = 0,002$) y triple negativo (12,9 vs. 9,2 meses; HR 0,74, $p = 0,006$).

Actualmente está siendo evaluada en primera línea de cáncer de mama avanzado así como en estadios iniciales tanto en monoterapia como en combinación con otras terapias dirigidas.

El desarrollo de la eribulina es un ejemplo de la utilidad de los compuestos naturales en el tratamiento del cáncer así como la importancia del desarrollo de drogas sintéticas a partir de ellos. No obstante, es necesario continuar con la investigación en marcha para ayudar a seleccionar los pacientes candidatos y a posicionar eribulina en la secuencia de tratamiento del cáncer de mama avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

- Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, et al. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Curr Oncol* 2015 ;22(1):S29-42.
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2016 Epub ahead of print.
- Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):485-93.
- Modi S, Currie VE, Seidman AD, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(1):55-60.
- Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9):2267-72.
- Bai RL, Paull KD, Herald CL, et al. Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. *J Biol Chem* 1991;266(24):15882-9.
- Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res* 2004;64(16):5760-6.
- Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *Int J Womens Health* 2015;7:47-58.
- Mukohara T, Nagai S, Mukai H, et al. Eribulin mesylate in patients with refractory cancers: a Phase I study. *Invest New Drugs* 2012;30(5):1926-33.
- Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2954-61.
- Cortes J, Vahdat L, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3922-8.
- Aogi K, Iwata H, Masuda N, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(6):1441-8.
- McIntyre K, O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, et al. Phase 2 study of eribulin mesylate as first-line therapy for locally recurrent or metastatic human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(2):321-8.

14. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C, et al. Eribulin mesylate vs. ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):341–51.
15. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014;14(6):405–12.
16. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy vs. treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914–23.
17. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate vs. capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594–601.
18. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):553–61.

Terapias dirigidas en combinación con hormonoterapia en cáncer de mama avanzado RE+/HER2-

MANUEL RUIZ BORREGO

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

El tratamiento hormonal del cáncer de mama es la primera terapia dirigida de la que hemos dispuesto para tratar la enfermedad, la modulación del receptor, su downregulation, o la disminución del estímulo, constituyen algunos de los mecanismos generales de actuación, pero la cascada de señales desde la membrana al núcleo donde finalmente se producen los fenómenos de que originan proliferación y diferenciación celular no es una vía directa, al contrario tiene una serie de pasos intermedios, moléculas y reacciones químicas, que interfieren o realizan *cross-talk* en el destino hacia el núcleo celular.

El fenómeno de resistencia hormonal, es decir, cuando la actuación sobre la vía deja de tener la eficacia inicial, es un fenómeno universal en el tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonodependiente. Esta resistencia primaria o secundaria, precoz o tardía tiene unas causas complejas pero en la mayoría de los casos tendrían que ver con estos mecanismos de *cross-talk*.

Los recientes avances en el conocimiento del cáncer de mama avanzado RE+/HER2- han puesto de manifiesto el papel que juegan en esta enfermedad diferentes vías de señalización como la PI3K/AKT/mTOR además de las CDK4/6. Estas vías están interconectadas *cross-talk* con la vía de los receptores de estrógeno, por lo que una aproximación adecuada para vencer la resistencia hormonal podría ser el bloqueo simultáneo de varias vías que también podría ser superior en cuanto a eficacia al bloqueo único hormonal (monoterapia) en cualquier momento de la evolución del cáncer de mama.

Diferentes estudios ya han puesto de manifiesto la superioridad de las terapias de combinación frente a la monoterapia hormonal tanto en 1ª como en 2ª línea de tratamiento para enfermedad avanzada.

El primer estudio que ha demostrado este concepto de doble bloqueo ha sido el Bolero-2, añadir un inhibidor de mTOR (everolimus) al tratamiento hormonal, mejora la supervivencia libre de progresión de pacientes

que habían progresado a un inhibidor de la aromataasa no esteroideo.

NUEVOS DATOS EN 2ª LINEA DE TRATAMIENTO EN CMM RE+/HER2-

En SABCS (simposio del cáncer de mama de San Antonio) se han presentado los resultados del estudio BELLE 3 donde se compara un inhibidor de pi3k, buparlisib + fulvestrant vs. fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con CMM RE+/HER2- que habían progresado a un inhibidor de mTOR. El estudio es positivo aunque la magnitud del beneficio en eficacia no parece compensar los problemas de toxicidad del fármaco. En este estudio las pacientes que se benefician del inhibidor de PI3K son las que tienen la mutación PIK3CA. Con otros inhibidores de PI3K de nueva generación, como alpelisib, con un mejor perfil de toxicidad que el buparlisib, se están realizando ensayos clínicos para demostrar que este tipo de fármacos pueden ser útiles en la práctica clínica en población que haya progresado a terapia hormonal previa y tenga la mutación PIK3CA (Estudio Fase III SOLAR-1).

En SABCS se han presentado también los resultados del estudio PrECOG102 que en una población parecida a la del Bolero-2 compara everolimus + fulvestrant vs. Fulvestrant.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
2. Estudio Belle-3. Di Leo A, et al. Poster presentation at ASCO 2015. Abstract TPS626; 2. DiLeo A, et al. SABCS 2016. Abstract S5-07 [oral].
3. Estudio Solar-1. Andre F, et al. SABCS 2016. Abstract OT2-01-04 (poster).
4. Estudio PrECOG 102. Kornblum et al. SABCS 2016. Abstract S1-02 [oral].

Mantenimiento del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en primera línea: porqué y durante cuánto tiempo

LARA IGLESIAS DOCAMPO

Departamento de Medicina Oncológica. Hospital 12 de octubre. Madrid

El cáncer epidermoide de cabeza y cuello supone un 5% del diagnóstico global de cáncer. La mayoría de los pacientes presentan al debut de la enfermedad estadio localmente avanzado (estadio III, IVA y IVB), de los cuales entre el 30 y el 50% sufrirán recaída local tras tratamiento radical. El diagnóstico con afectación metastásica de inicio (estadio IVC) ocurre entre un 13-22% de los casos (1).

El cáncer epidermoide recurrente y metastásico de cabeza y cuello (R/M CECC) en pacientes que no pueden o no desean someterse a una resección o radioterapia de rescate sigue siendo un escenario clínico desafiante. El resultado de supervivencia global esperado se encuentra entorno a los 6-12 meses (2).

En 2008 el ensayo en fase III EXTREME demostró que la suma de cetuximab a la quimioterapia (cisplatino o carboplatino en combinación con 5-fluoruracilo) aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) 5,6 vs. 3,3 meses ($p = 0,001$) y la supervivencia global (SG) 10,1 vs. 7,4 meses ($p = 0,04$) frente a los tratados con quimioterapia sola (222/220 sujetos). Estos datos establecieron este esquema como estándar de primera línea para pacientes con buen estado general (3).

Este protocolo definía la administración de un máximo de 6 ciclos de platino y 5-fluoruracilo pero el tratamiento con cetuximab semanal se mantenía hasta progresión o toxicidad inaceptable. En 2014 se presentaron los datos de seguimiento a 5 años de estos pacientes:

- Un total de 100 sujetos en el brazo de cetuximab (con respuesta o enfermedad estable) recibieron mantenimiento, con una duración mediana del tratamiento de 29,9 semanas. Para el 77% de ellos, la intensidad de dosis relativa de cetuximab fue del 90% durante este periodo.
- Se consideraron supervivientes a largo plazo (> 2 años) 31 pacientes (14%) en el brazo de cetuximab y 25 (11%) en el brazo de quimioterapia.

- A los 5 años, 6 sujetos tratados con quimioterapia más cetuximab y 2 tratados con quimioterapia solo estaban todavía vivos en seguimiento.
- En el brazo de cetuximab, la frecuencia de eventos adversos (grado 3-4) disminuyó de 81% a 49% durante el periodo de mantenimiento de cetuximab. La toxicidad cutánea de grado 3 disminuyó de 9% previo a 5% durante el mantenimiento y no se observó toxicidad en la piel de grado 4.
- La causa más frecuente de cese de cetuximab fue la progresión de la enfermedad.

En conclusión, la terapia de mantenimiento con cetuximab demostró ser factible con reacciones cutáneas manejables. Hay diferencias notables en los respondedores a largo plazo que favorecen el cetuximab (4).

En 2011 se publicaron los resultados del estudio español fase II de combinación de paclitaxel y cetuximab semanal (ERBITAX) en primera línea en no candidatos a recibir platino. Se incluyeron 46 pacientes (61% de ellos con índice de Karnofsky 70-80%) con una tasa de respuestas objetivas (TRO) del 54% (objetivo primario del estudio) con 22% de respuestas completas y 33% de parciales, lo que muestra que se trata de un esquema activo y que, además no presentó toxicidad distinta de la esperada (rash, astenia y neutropenia fueron los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes) (5). Esta combinación ha sido ampliamente utilizada en pacientes no candidatos a esquema EXTREME. Existen numerosas series de casos publicadas con este esquema que confirman estos buenos resultados en pacientes de práctica clínica habitual (Tabla I).

En el congreso de SEOM de 2015 se presentaron los datos de un solo centro de pacientes con R/M CECC largos supervivientes. De 255 pacientes tratados con quimioterapia en combinación con cetuximab (EXTREME o ERBITAX) 7 pacientes (2,7%) alcanzaron respuesta completa y continuaron libres de

TABLA I

ESTUDIOS EN PACIENTES CON R/M CECC TRATADOS CON CETUXIMAB EN COMBINACIÓN CON PACLITAXEL SEMANAL

<i>Estudios erbitax</i>	<i>Tipo de ensayo</i>	<i>Año</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Tro</i>	<i>Mediana de slp</i>	<i>Mediana de sg</i>
Hitt et al. TTCC	Fase II	2012	46	54%	4,2m	8,1m
Peron J et al.	Retrospectivo	2012	42	38%	3,9m	7.6m
Jiménez B et al.	Retrospectivo	2013	22	55%	5,4m	9,1m
Sosa et al.	Retrospectivo	2014	33	55%	4m	10m
Pajares I et al*	Retrospectivo	2015	148	47.3%	7m	10m

TTCC: grupo español de tratamientos de tumores de cabeza y cuello. SLP: supervivencia libre de progreso. SG: supervivencia global.

* Estudio pendiente de publicación. Quisiera agradecer a los autores el facilitar los datos para su inclusión en esta revisión.

enfermedad durante más de dos años desde el inicio de tratamiento. Estos pacientes recibieron una mediana de 22 meses de tratamiento de mantenimiento con cetuximab (6-29), presentando una mediana de SG de 6 años (3-18 años) (6).

En 2015 también se publicaron los resultados de un ensayo francés fase II que exploraba la eficacia en primera línea de un esquema de quimioterapia TPEx (cisplatino + docetaxel + cetuximab) durante 4 ciclos seguido de mantenimiento con cetuximab bisemanal hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue la TRO después de cuatro ciclos. Se incluyeron 54 pacientes. La TRO fue de 44,4% con unas medianas de SG y SLP de 14 y 6,2 meses. Los eventos adversos más comunes de grado 3-4 fueron erupción cutánea (16,6%) y neutropenia no febril (20,4%). Hubo una embolia pulmonar y dos eventos infecciosos que condujeron a la muerte. Cuarenta y tres pacientes con control de la enfermedad (79,6%) pudieron iniciar la fase de mantenimiento. Durante esta fase, la mediana de la intensidad relativa de la dosis de cetuximab fue cercana al 100%. La duración de la fase de mantenimiento fue de $4,6 \pm 4,5$ meses (con un paciente tratado con cetuximab de mantenimiento más de 22 meses). En conclusión el régimen TPEx mostró actividad prometedora como tratamiento de primera línea en pacientes con R/M CECC presentando un esquema de mantenimiento más cómodo para el paciente (7).

Actualmente está en periodo de reclutamiento un ensayo fase II para comparar eficacia en términos de supervivencia global entre el esquema EXTREME y posterior mantenimiento con cetuximab semanal y el

esquema TPEx y posterior mantenimiento bisemanal (ClinicalTrial.gov no. NCT02268695).

En resumen, a pesar de ser un escenario paliativo, parece que entre un 2-3% de los pacientes con R/M CECC pueden convertirse en largos supervivientes al añadir cetuximab al tratamiento con quimioterapia de primera línea. Actualmente se tiende a limitar el mantenimiento con cetuximab a un periodo de 24 meses y ya existen datos para poder plantearlo en esquema semanal o bisemanal. Es fundamental continuar con el desarrollo de nuevos esquemas de combinación y nuevos fármacos para poder mejorar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Argiris A, et al. Head and Neck cancer. *Lancet* 2008;371(9625): 1695-709.
- Brockstein BE, et al. Management of recurrent head and neck cancer. Recent progress and future directions. *Drugs* 2011; 71:1551-9.
- Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
- Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the EXTREME trial. ASCO 2014. Abstract 6021.
- Hitt R, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
- Rullán AJ, et al. Enfermedad recurrente/metastática en cáncer de cabeza y cuello. Aparición de largos supervivientes con la introducción de cetuximab. SEOM 2015. Poster 362.
- Guigay J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Annals of Oncology* 2015;26:1941-7.

Inmunoterapia en tumores de cabeza y cuello

JULIO LAMBEA SORROSAL

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

En 2008 el Dr. Vermorken (1) y colaboradores publican en New England Journal of Medicine el estudio EXTREME, primer esquema de tratamiento que mejora la supervivencia global en primera línea de cáncer de cabeza y cuello recurrente/metastásico (R/M). Este aumento es atribuible al cetuximab, que se añade a la combinación de platino y 5-fluoracilo y al posterior mantenimiento con dicho fármaco hasta progresión. Se consiguió una mediana de supervivencia global de 10,1 meses. Para disminuir la toxicidad del cisplatino se ha utilizado en ocasiones el carboplatino. La tasa de respuestas del estudio fue considerable, 36% de los pacientes. Sigue siendo el estándar de tratamiento en primera línea R/M.

El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello recurrentes/metastásicos presentaban una ausencia de estándar en los pacientes refractarios a platino hasta el año 2016 en que la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos) aprueba dos fármacos inhibidores PD-1, lo que supone la llegada de la nueva inmunoterapia al arsenal del tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello. En abril del 2016 se aprueba por la FDA nivolumab para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos refractarios a cisplatino tras conocer los resultados del estudio fase III Check-Mate 141 comunicados en el AACR (American Association Cancer Research) por el Dr Ferris, de la Universidad de Pittsburgh, revisando finalmente dicha indicación en noviembre del 2016, tras la publicación en New England Journal of Medicine (2). En agosto del 2016 la FDA aprueba pembrolizumab como tratamiento para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello R/M después de la progresión en una quimioterapia basada en platino basándose en los resultados del estudio fase Ib KEYNOTE-012 debido a los datos de supervivencia global en pacientes respondedores. No existen por el momento estudios comparativos entre los dos.

Se trata de dos inhibidores *check-point* que evitan el escape inmunológico de las células tumorales actuando sobre PD-1. El estudio con el nivolumab se trata de un ensayo pivotal en fase III, en el que los pacientes que habían fracasado un régimen basado en platino en los 6 meses siguientes al tratamiento inicial fueron asignados al azar a nivolumab o a un tratamiento en el que el investigador podía elegir entre docetaxel, metotrexato o cetuximab. Existió un beneficio en supervivencia global (SG) de 7,5 meses de mediana frente a 5,1 meses pero lo verdaderamente impactante fue que un 36% de los pacientes se mantenían vivos al año de iniciar el tratamiento frente a un 16,6% (Fig. 1). Se consiguió una tasa de respuestas del 13,3% frente a 5,8%. La expresión de PD-L1 ≥ 1 en células tumorales mejora los resultados de supervivencia y tasa de respuestas pero en los pacientes con menor expresión también se mantiene el beneficio frente al brazo control.

Podemos extraer una lectura negativa, ya que la mayoría de pacientes no se benefician, pero quienes lo hacen es de manera suficiente como para elevar la curva de supervivencia global. Además, si un paciente responde, puede ser de forma muy prolongada (Tabla I).

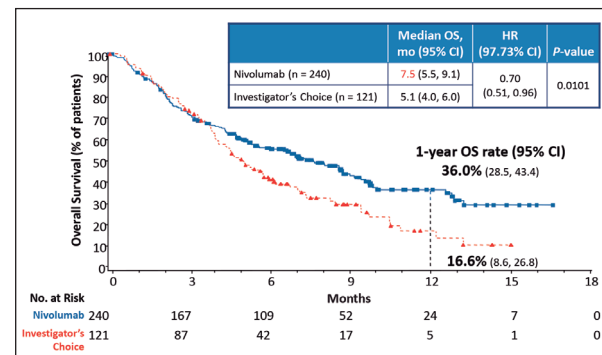


Fig. 1. Supervivencia Global en Estudio Check-Mate 141.

TABLA I
 PORCENTAJE DE SUPERVIVIENTES SIN PROGRESIÓN A LOS 6 MESES Y SUPERVIVIENTES GLOBALES A UN AÑO
 EN LOS DISTINTOS ESTUDIOS

	<i>NIVOLUMAB</i>	<i>KEYNOTE 012</i>	<i>KEYNOTE 055</i>
PFS a 6 meses	19,7% vs. 9,9%	25%	24%
SG A 12 meses	36% vs. 16%	38%	NA

PFS: Supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

Pembrolizumab es el otro fármaco del que no disponemos todavía datos del ensayo de fase III, en espera de resultados. Los datos publicados son del estudio fase IB (3) y fase II. La actividad se ve muy similar a lo que habríamos esperado. Las tasas de respuesta están alrededor del 20%, ya veces vemos respuestas muy largas. El estudio fase IB KEYNOTE-012 estaba formado por 2 cohortes de pacientes: la primera, de 60 pacientes, con dosis ajustada a superficie corporal y administración cada 2 semanas. La segunda con dosis fija de 200 mg cada 3 semanas. A nivel global se obtuvo una mediana de SG de 8 meses, permaneciendo vivos un 38% de los pacientes al año de iniciar el tratamiento. Resultó también muy llamativo que el 24% de los pacientes que respondieron presentaron una respuesta completa y el 65% de los respondedores permanecían en respuesta en el momento de la publicación de los datos. Estos datos fueron confirmados en el fase II (KEYNOTE-055) (4).

Sus perfiles de toxicidad son conocidos y no son diferentes en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Estos datos suponen una revolución en esta fase del tratamiento de la enfermedad refractaria a platino en fase recurrente metastásica. Múltiples estudios con otros inhibidores *check-point* están en marcha, en fase III en algu-

nos casos, en pacientes refractarios a platino e incluso en primera línea frente al estándar EXTREME. Comienzan a desarrollarse estudios con inmunoterapia en la enfermedad localmente avanzada como adyuvancia o concomitante al tratamiento radical. También se revisan otros fármacos con distinto mecanismo de acción inmune que están en ensayo actualmente. Asistimos a una explosión de nuevos fármacos en una patología en la que eran muy necesarias nuevas opciones de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
2. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
3. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956-65.
4. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 6011).

Lenvatinib en cáncer diferenciado de tiroides: respuestas tras la refractariedad al yodo

JAUME CAPDEVILA CASTILLÓN

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

El cáncer de tiroides es la neoplasia más prevalente del sistema endocrino y su incidencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa el 90-95% de todos los cánceres de tiroides e incluye de forma global tres subtipos histológicos: el papilar (80-85%), el folicular (10-15%) y el carcinoma de células de Hürtle (< 5%). El pronóstico es excelente para la mayoría de pacientes tratados con cirugía, tratamiento supresivo hormonal y tratamiento ablativo con yodo radiactivo, logrando tasas de supervivencia global a 5 años del 98%. Sin embargo, las tasas de recidiva local llegan al 20%, con un 10% de metástasis a distancia a los 10 años. La tendencia natural de la recidiva local es a la diseminación a distancia y a la resistencia progresiva al tratamiento con yodo radiactivo, suponiendo una mediana de supervivencia global de 3 años cuando se alcanza el estatus de refractariedad al yodo radiactivo (1).

Durante décadas, el único fármaco aprobado para el tratamiento del CDT refractario al radioyodo (CDT-R) ha sido la doxorubicina, que mostró un bajo porcentaje de respuestas radiológicas, sin impacto en supervivencia y un perfil de toxicidad desfavorable. El mejor conocimiento del perfil molecular del CDT ha permitido la identificación de potenciales dianas terapéuticas y ha abierto un amplio abanico de posibilidades para la terapia dirigida en esta patología. A grandes rasgos, en CDT se han descrito frecuentes alteraciones somáticas que afectan vías tan relevantes como la vía de las MAPKs y la vía mTOR. Translocaciones del protooncogen RET (RET/PTC) se han descrito hasta en el 50% de los papilares de tiroides y mutaciones en BRAF y RAS en el 60% (50% y 10%, respectivamente), y que raramente son concomitantes en el mismo tumor, y las mutaciones de RAS (40-50%) y translocaciones PAX8/PPAR γ (35%) constituyen las alteraciones moleculares predominantes en carcinoma folicular de tiroides. Además, la sobreexpresión de fac-

tores de crecimiento y sus receptores relacionados con el proceso de neoangiogénesis, como VEGFR y FGFR, se han relacionado con la agresividad del cáncer de tiroides y con un peor pronóstico (2).

La posibilidad de utilizar fármacos diana con capacidad inhibitoria de múltiples dianas en cáncer de tiroides ha supuesto un desarrollo masivo de inhibidores multiquinasa en esta patología, con las limitaciones obvias del reducido número de pacientes, que ha condicionado experiencias con la mayoría de fármacos a estudios clínicos fase II heterogéneos. Sin embargo, de forma constante, el uso de inhibidores multiquinasa con efecto antiangiogénico ha mostrado actividad relevante en CDT-R, reportando respuestas radiológicas por criterios RECIST entre el 10-50% en múltiples estudios clínicos en fase II (3) (Tabla I (4)). La primera terapia dirigida en la historia que ha demostrado impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) en CRT-R ha sido sorafenib en el estudio clínico en fase III DECISION, en el que demostró un incremento significativo en la mediana de SLP comparado con placebo de 5 meses (10,8 vs. 5,8 meses, HR: 0,59, $p < 0,0001$). Así mismo, se observó reducción tumoral en el 74% de los pacientes, aunque esta reducción alcanzó los criterios de respuesta parcial por RECIST en el 12% (5).

Este efecto de reducciones “minor” con terapias dirigidas en tumores lentamente evolutivos es un efecto repetitivo en los distintos estudios clínicos en tumores endocrinos. Se observan discretas reducciones tumorales en la mayoría de pacientes, pero reducciones significativas de la carga tumoral se describen en un porcentaje reducido de pacientes. Este efecto, en pacientes con reducida carga tumoral, puede ser irrelevante si finalmente se consigue un incremento en supervivencia, pero para aquellos pacientes con elevada carga tumoral, con riesgo de complicaciones en caso de incremento del tamaño tumoral o en aquellos pacientes donde se plantea un res-

TABLE I
RESUMEN DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS TESTADAS EN CDT-R

Drug	Molecular targets				Dose	Number of patients	Primary outcome	Other outcomes	Averse events	References
	RET	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3						
Phase III trials										
Sorafenib (Nexavar, Bayer)	x	x	x	x	400g twice daily	417	PFS 10.8 vs. 5.8 months (HR, 0.59; 95% CI, 0.45 - 0.75; P < 0.0001)	PR 12.2% vs. 0.5% (P < 0.0001), SD 54.1% vs 33.8% (P < 0.0001)	Hand foot skin reaction (76.3%), diarrhea (68.6%), alopecia (67.1%), desquamation (50.2%)	Brose 2014 (11)
Lenvatinib (lenvima; Eisai)	x	x	x	x	24 mg daily	392 (131 placebo)	PFS 18.3 vs 3.6 months (HR, 0.21; 99% CI, 0.14-0.31; p < 0001)	CR 1.5% vs. 0%; PR 63% vs. 1.5%	Hypertension (68%), diarrhea (59%), fatigue (59%), anorexia (50%), weight loss (46%), nausea (41%)	Schlumberger 2015 (2)
Phase II trials										
Axitinib (Inlyta; Pfizer)	x	x	x	x	5 mg twice daily	45	PFS 18.1 months	PR 31%, SD 42%	Hypertension (12%), fatigue (5%), proteinuria (5%)	Cohen EE, JCO 2008 (15)
Pazopanib (Votrient; Novartis)	x	x	x	x	800 mg daily	37	PFS at 1 year 47%: median PFS 11.7 months	PR 49%, OS at 1 year 81%	Fatigue (74%), skin hypopigmentation (72%), diarrhea (69%), nausea (69%)	Bible 2010 (14)
Sunitinib (Sutent; Pfizer)	x	x	x	x	37.5 mg daily	28 DTC + 5 MTC	ORR 31% (95%CI, 16-47%)		Fatigue (11%), neutropenia (34%), hand-foot syndrome (17%), diarrhea (17%), and leukopenia (31%)	Carr 2010 (13)
Sunitinib (Sutent)	x	x	x	x	50 mg daily, 4 weeks on, 2 weeks off	31	PR 13, SD 68% PD 10% NE 13%		Fatigue (79%), diarrhea (56%), hand-foot syndrome (53%), neutropenia (49%), and hypertension (442%)	Cohen EE, ASCO 2008 (12)

cate quirúrgico o una maniobra locorregional en caso de respuesta, conseguir una respuesta radiológica rápida y máxima se convierte en una prioridad.

Lenvatinib es un inhibidor multiquinasa capaz de inhibir a nivel nanomolar los tres receptores del VEGF, los cuatro receptores del FGF, así como RET, c-KIT y PDGFR β (4,6). En estudios fase II ha demostrado actividad en todas las histologías del cáncer de tiroides, incluyendo CDT-R, cáncer medular de tiroides y carcinoma anaplásico. En CDT-R, el estudio clínico SELECT, fase III randomizado controlado con placebo, lenvatinib demostró un incremento significativo de la mediana de SLP en 14,7 meses (18,3 vs. 3,6 meses, HR: 0,21, $p < 0,0001$). Junto con el significativo aumento en SLP, lenvatinib ha sido el primer fármaco en demostrar en un estudio fase III aleatorizado una tasa de respuestas objetivas radiológicas por criterios RECIST tan elevada (65%) incluyendo 4 pacientes con respuesta completa radiológica (7). Como se puede observar en la figura 1, publicada en el apéndice de la publicación original, más del 95% de los pacientes tratados con lenvatinib consiguieron algún grado de reducción tumoral (respuesta "minor" + respuesta parcial o completa por RECIST) y estas respuestas se observaron de media a los 2 meses de iniciado el tratamiento con lenvatinib, y aunque la reducción más acentuada de la carga tumoral se observó en la primera evaluación tumoral, existe una reducción sostenida y más moderada del tamaño tumoral con el tratamiento continuo con lenvatinib observando una tendencia a la mejor SLP con la respuesta radiológica temprana ($p = 0,06$) (8).

El estudio SELECT tenía un diseño de entrecruzamiento del brazo placebo al tratamiento con lenvatinib en

caso de progresión radiológica. Este hecho impidió que se observara un beneficio significativo en supervivencia global (HR: 0,73, 955 IC, 0,50-1,07, $p = 0,10$) sugerido este beneficio tras la eliminación del sesgo del entrecruzamiento de brazos (modelo RPSFT, HR: 0,62, 95% IC 0,40-1,00, $p = 0,05$). Los pacientes que recibieron lenvatinib tras la progresión a placebo obtuvieron una mediana de SLP de 10,1 meses y una tasa de respuestas objetivas del 52%, sugiriendo la necesidad de un tratamiento inicial precoz para evitar complicaciones y maximizar el beneficio del fármaco.

En resumen, el tratamiento del CDR-R ha cambiado significativamente en los últimos años, y hoy en día disponemos de terapias dirigidas capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad refractaria. La llegada de lenvatinib permite, además, obtener respuestas objetivas radiológicas rápidas y profundas, permitiendo una mejoría precoz de los síntomas relacionados con el volumen tumoral y la posibilidad de abordajes locorregionales rescatando el tratamiento multimodal característico del cáncer de tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
2. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al. Expression of Angiogenesis Stimulators and Inhibitors in Human Thyroid Tumors and Correlation with Clinical Pathological Features. *The American Journal of Pathology* 1999;155(6):1967-76.
3. Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(7):403-16.
4. Yeung KT, Cohen EEW. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2015;21(24):5420-6.
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
6. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics: Targets & Therapy* 2014;8:129-39.
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
8. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101(11):4103-9.

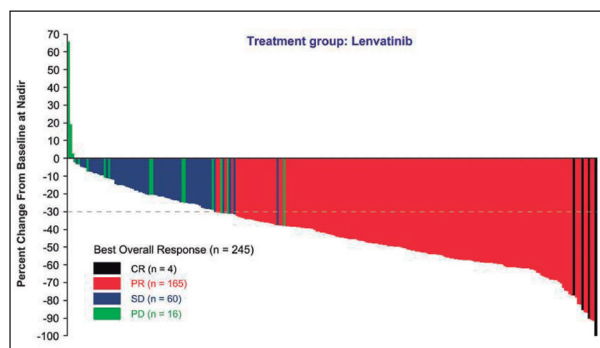


Fig. 1. Waterfall plot de respuesta radiológica por criterios RECIST v1.1 (7).

Principios básicos de la inmunoterapia: situación actual y futuro

PEDRO BERRAONDO LÓPEZ

Programa of Inmunología e Inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Navarra Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España.

La relación entre el sistema inmune y los tumores puede describirse por el ciclo de inmunidad y cáncer (Fig. 1) y se resume en los siguientes cuatro pasos:

- Reconocimiento de antígenos. Las respuestas inmunitarias antitumorales son iniciadas por señales de alarma que activan las células dendríticas locales al mismo tiempo que captan antígenos, liberados por el tejido tumoral dañado.
- Presentación del antígeno y modulación de la señal. Las células dendríticas maduras y cargadas de antígenos migran a los ganglios linfáticos y presentan los antígenos a linfocitos T CD8⁺ y T CD4⁺. Esta señal es modulada por una variedad de moléculas

coestimuladoras positivas como CD28 o CD137 y negativas como PD-1 o CTLA-4 (1).

- Respuesta inmunitaria. Una respuesta inmunitaria antitumoral exitosa estará compuesta por la actividad coordinada de células T CD4⁺, células B, linfocitos T CD8⁺ citotóxicos, células asesinas naturales y macrófagos M1. Estas células efectoras deben llegar al tejido maligno y matar las células diana (2).
- Evasión tumoral. Para lograr una respuesta eficaz del tumor, las células efectoras deben superar los diferentes mecanismos inmunosupresores presentes en el microambiente del tumor. Tanto las células del sistema inmunitario presentes en el tumor como las propias células tumorales pueden expresar enzimas intracelulares como la indolamina 2,3-dioxigenasa, moléculas de superficie como PD-L1 o citoquinas como el TGFβ que inhiben la proliferación y la actividad de las células efectoras de la respuesta inmune antitumoral.

Las distintas herramientas de inmunoterapia pueden restablecer aquellos puntos del ciclo de inmunidad y cáncer que han sido bloqueados por el tumor. Actualmente, varias estrategias han mostrado actividad terapéutica entre los que destacan los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a receptores de superficie de las células tumorales o factores angiogénicos, la instilaciones de bacilo de Calmette-Guérin en estadios locales de cáncer de vejiga, la administración de citoquinas como interferón alfa o interlequina 2, la infusión de linfocitos T del donante tras recidiva de la hemopatía maligna en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y el uso de anticuerpos monoclonales inmunoestimuladores como aquellos que bloquean CTLA-4 o el eje PD-1/PD-L1 (3).

La combinación de estas estrategias de inmunoterapia entre ellas o con terapias convencionales del cáncer pro-

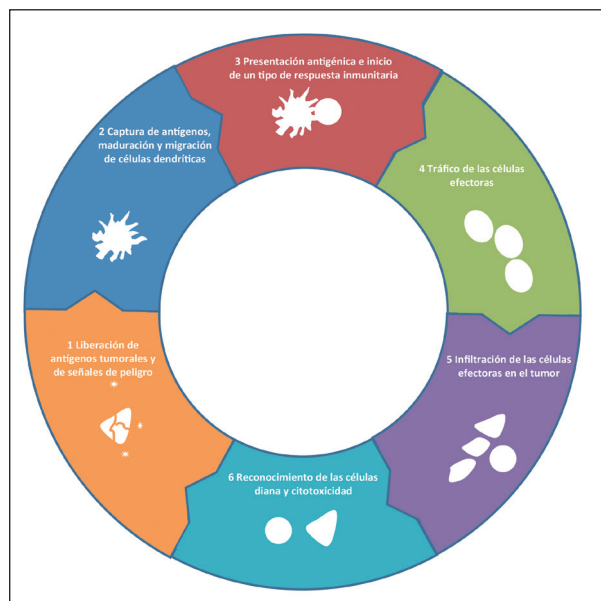


Fig. 1. Representación esquemática del ciclo inmunidad y cáncer.

mete revolucionar el tratamiento del cáncer con la identificación de combinaciones con un bajo perfil de toxicidad y con la posibilidad de obtener respuestas duraderas en un alto porcentaje de los pacientes (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, et al. *Immunity* 2016; 17;44(5):955-72.
2. Eberl G. *Nat Rev Immunol* 2016;16(8):524-32.
3. Berraondo P, Ravinovich GA, Melero I. *Medicina Interna Farerras -Rozman*. Edición XVIII. 2617-20.
4. Melero I, Berman DM, Aznar MA, et al *Rev Cancer* 2015; 15(8):457-72.

Melanoma: tratamiento de primera línea

EVA MUÑOZ COUSELO

Oncología médica. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

A lo largo de los últimos años, el tratamiento del melanoma metastásico ha sufrido una auténtica revolución. Para los pacientes con melanoma avanzado, la aparición y consolidación de los datos que demuestran mejorías sobre la supervivencia global en los diferentes ensayos clínicos con el tratamiento con terapias dirigidas y con inmuno-oncología ha supuesto un claro impacto en el pronóstico de estos pacientes.

Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de melanoma metastásico tienen activadas las mutaciones en BRAF, por lo que una de las opciones de tratamiento se basa en la administración de inhibidores específicos de tirosina-quinasa, como el vemurafenib o el dabrafenib (1,2). Estos fármacos han demostrado ser superiores en tasa de respuesta, tiempo de progresión y supervivencia global que la quimioterapia clásica, y su rapidez de acción es visible en menos de 2 semanas; sin embargo, estos fármacos en monoterapia presentan una alta tasa de progresión a los 6 meses del inicio del tratamiento por el desarrollo de resistencias secundarias al mismo. Por todo ello, se ha valorado en 3 ensayos clínicos fase III la combinación de un fármaco inhibidor de BRAF junto con inhibidor de MEK como sinergia para revertir dichas resistencias. En los 3 ensayos clínicos Co-BRIM, Combi-D y COMBI-V (Fig.1) (3-6), la combinación de dabrafenib + trametinib o vemurafenib + combimetinib resulta ser superior que la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, siendo ahora el tratamiento de elección de primera línea para los pacientes BRAF mutados en que se opte por la terapia dirigida como primera opción de tratamiento.

La inmuno-oncología tiene un mecanismo de acción diferente a la quimioterapia o a los agentes que atacan vías moleculares o mutaciones genéticas. Esta dirige sus efectos al sistema inmune, para provocar cambios en la carga tumoral y generar una respuesta inmune, proceso

que podría tardar tiempo antes de provocar un beneficio clínico, a veces hasta semanas después de comenzar el tratamiento independientemente del estatus mutacional de BRAF. El primer fármaco de este grupo que demostró un claro beneficio en supervivencia en un estudio fase III frente a la quimioterapia estándar así como un subgrupo de pacientes largos supervivientes fue el anti-CTLA4 ipilimumab (7). Este fármaco presenta una tasa de respuesta de entorno al 12% y un *plateau* a 10 años de seguimiento con un 22% de pacientes vivos, sin embargo, dado su lento mecanismo de acción no es una opción de tratamiento válida para aquellos pacientes con alta carga tumoral y/o niveles de LDH elevados y además, en cuanto a perfil de efectos adversos, un 27% de los pacientes presentan efectos adversos grado 3/4. Los fármacos anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab han demostrado ser claramente mejor que ipilimumab en cuanto a tasa de respuesta, tasa de respuesta completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en sus estudios pivotales fase III Keynote 006 (8) y Checkmate 066-067 (9,10). Datos recientes de ambos fármacos demuestran un *plateau* a los 3 años del inicio del tratamiento con un 40% de los pacientes vivos en seguimiento. Además, los fármacos anti PD1 han demostrado tener un perfil de toxicidad favorable comparado con anti-CTLA-4 (19% de los pacientes presentan efectos adversos grado 3/4). Por todo ello, para el tratamiento en monoterapia de los pacientes afectados de melanoma metastásico, los fármacos anti-PD1 son el agente de elección como 1ª línea de tratamiento.

Existe racional pre-clínico que la combinación de ambos fármacos anti-CTLA4 y anti-PD1 puede aumentar la tasa de respuesta y de largos supervivientes al tratamiento. Este desarrollo clínico ha llevado al desarrollo de un estudio fase III, Checkmate 067 (11), en el que los pacientes afectados de melanoma metastásico se randomizan a recibir tratamiento con ipilimumab 3mg/kg +

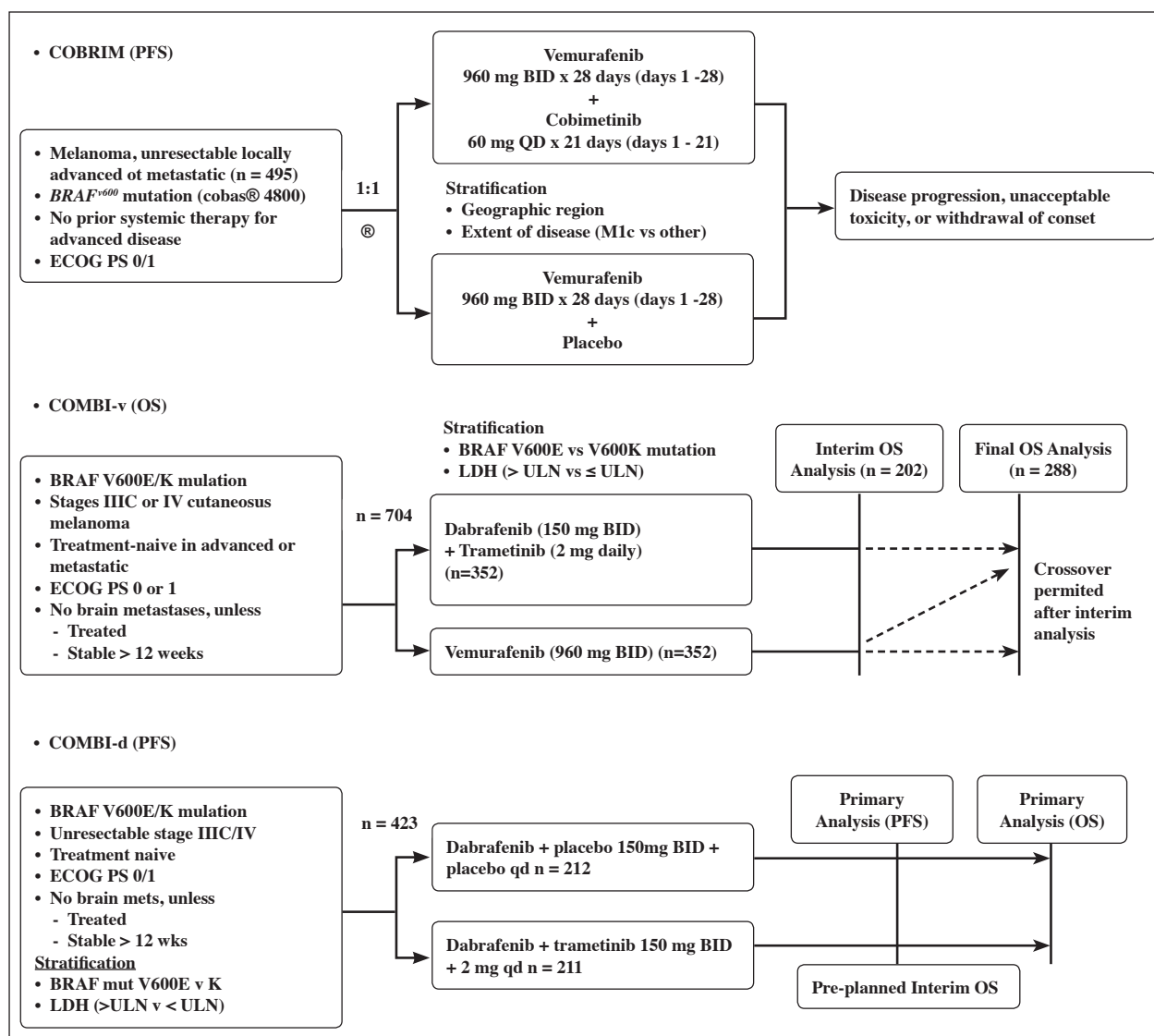


Fig. 1. Phase 3 studies BRAFi/MEKi vs BRAFi.

nivolumab 1mg/kg vs ipilimumab 3mg/kg vs nivolumab 3mg/kg. La tasa de respuesta del grupo de la combinación de ambos fármacos es del 57%, muy superior a lo que ofrecen ambos fármacos por separado, y una supervivencia libre de progresión de 11'5 meses (anti-PD1 en monoterapia ofrece 5'5 meses). A día de hoy y tras un seguimiento de 18 meses, no existen datos maduros comunicados de supervivencia global, si bien datos obtenidos del estudio fase II Checkmate 069 (9) demuestran una tasa de supervivencia del 64% de los pacientes a dos años de tratamiento. En cuanto a los pacientes portadores de una mutación en *BRAF* y que son tratados con esta combinación, los datos son incluso algo más beneficios para aquellos pacientes que reciben tratamiento con ipilimumab + nivolumab, a la espera de datos con mayor seguimiento que confirmen este hallazgo. La toxicidad presentada por la combinación de ambos fármacos presenta una tasa del 55% de efectos adversos g3-4; sin

embargo, datos presentados en ASCO 2016 del estudio Keynote 029 (12) con la combinación de pembrolizumab a dosis de 2mg/kg + ipilimumab a dosis reducidas de 1mg/kg presentan una tasa del 25% de efectos adversos g3-4 por lo que habrá que ver si en un futuro tiene sentido rebajar la dosis de ipilimumab para poder obtener el gran beneficio clínico que aporta la combinación de ambos fármacos con menor toxicidad.

Mucho se ha discutido de la importancia y del papel de PD-L1 como biomarcador de beneficio a los diferentes tratamientos en melanoma. A la luz de los datos presentados en los diferentes estudios, parece que el beneficio de la inmuno-oncología en esta patología es ampliamente significativo para todos los pacientes independientemente de su nivel de expresión de PD-L1, aunque la combinación de ipilimumab y nivolumab parece demostrar un mayor beneficio para los pacientes PD-L1 negativos (11).

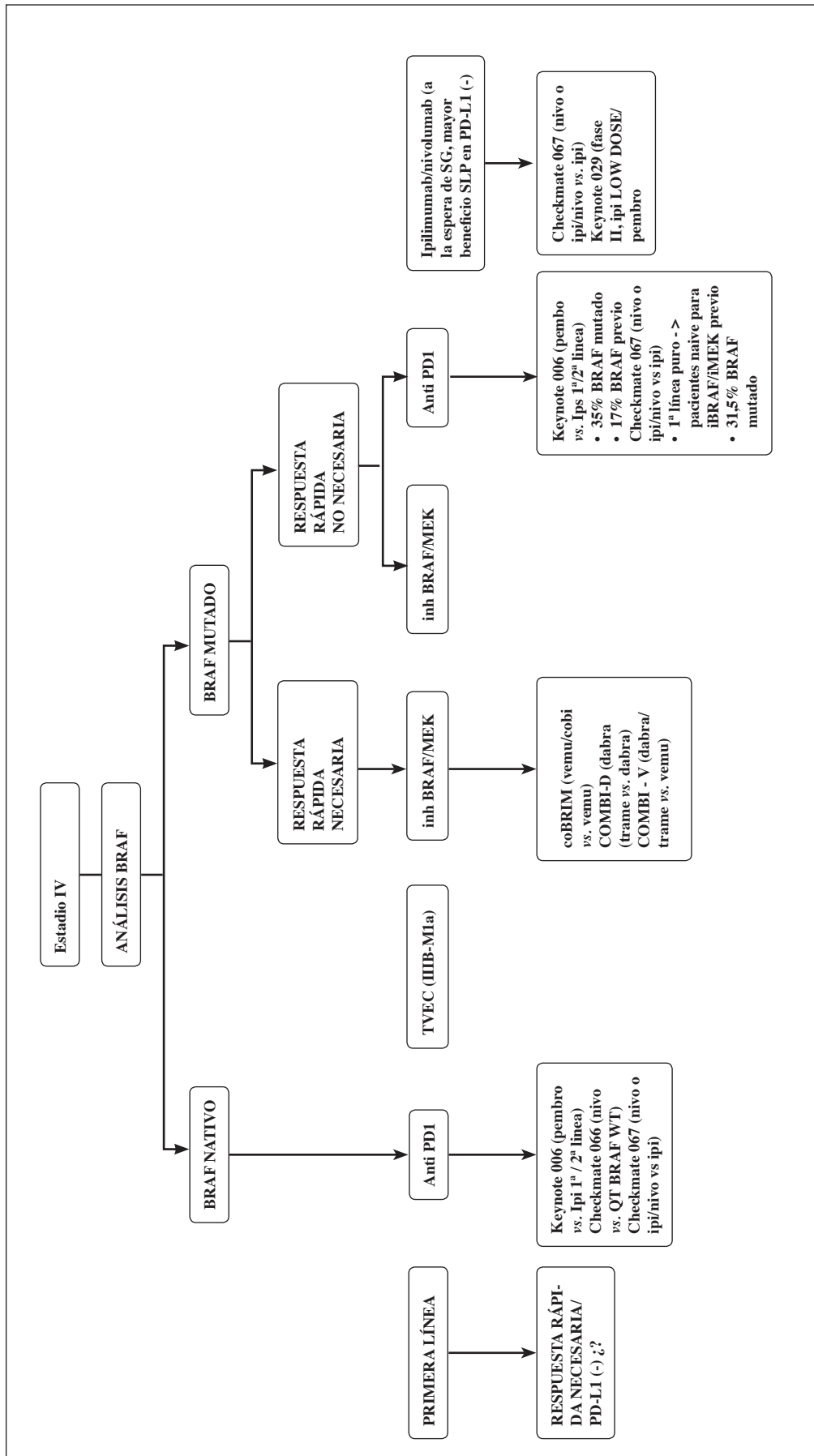


Fig. 2. ¿Cuál debería ser la primera línea de tratamiento para los pacientes afectados de melanoma metastásico?

TABLA I

		<i>BRAF mutated</i>	<i>BRAF WT</i>
Tumor burden	↓	iBRAF + iMEK Anti - PD1	Anti-PD1
Tumor burden	↑	ECOG 0-1	IPI + NIVO
		ECOG 2-3	iBRAF + iMEK Anti-PD1

Por todo ello, y ante la falta de mayor seguimiento de los datos obtenidos en los estudios clínicos y la ausencia de biomarcadores robustos en melanoma metastásico, son los factores clínicos (carga tumoral, nivel de LDH, número de metástasis, estado general del paciente, comorbilidades...) los que van a definir a día de hoy qué opción de tratamiento es más adecuada como primera línea de tratamiento (Fig. 2,3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF(V600E) mutation. *Future Oncol* 2012;8(5):499-507.
2. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
3. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1248-60.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
5. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1389-98.
6. Dhillon S. Dabrafenib plus Trametinib: a Review in Advanced Melanoma with a BRAF (V600) Mutation. *Target Oncol* 2016;11(3):417-28.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
8. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
9. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1270-1.
10. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
12. Long G, Atkinson V, Cebon J, et al. Pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9506).

Cáncer renal segunda línea

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El carcinoma renal (RCC) constituye el 3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto en España. En Estados Unidos se estiman un total de 62.700 casos nuevos para el año 2016, siendo responsable de 14.240 fallecimientos ese mismo año. Es, por tanto, la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupa el noveno lugar en la mujer, pero no ocupa ningún lugar entre los diez tumores más letales en los Estados Unidos. En la Unión Europea se diagnosticaron 63.300 casos en 2006 y se produjeron 26.400 muertes, con una tasa de incidencia que varía entre 4,4-11,1 casos por cada 100.000 personas y año. La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, con pico entre los 50 y los 70 años, siendo tres veces superior en varones respecto a la de mujeres, así como en la raza negra. En España, los últimos datos publicados en el Informe Anual SEOM 2016 estiman una incidencia de 6.474 casos nuevos para este año y 2.295 fallecimientos. La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas en España y en el resto del mundo occidental, a razón de un 3% anual. En el periodo entre 1930 y 1980 la incidencia aumentó desde el 0,7 al 4,2 por 100.000 en mujeres y del 1,6 al 9,6 en varones. Este aumento de incidencia en este periodo pudo estar motivado, en gran parte, por una mejor disponibilidad para el diagnóstico.

El tratamiento del carcinoma renal se ha modificado en gran medida en los últimos años. Generalmente, los pacientes en estadios I y II son buenos candidatos para cirugía, que es una opción terapéutica curativa en muchos de los casos. Para pacientes con enfermedad avanzada, la administración clásica con interferón y/o interleucina 2 logró resultados poco esperanzadores (con tasas de respuesta inferiores al 15%) y con una relación beneficio/toxicidad no siempre adecuada, de manera que se han ido investigando otras terapias que mejorasen la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

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.

Todo este conocimiento ha permitido la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multicitinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib). Desgraciadamente la mayoría de los pacientes tratados en primera línea con los agentes más habituales (sunitinib o pazopanib) progresarán tras un intervalo de tiempo de 9-11 meses, lo cual explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

En este contexto se han publicado recientemente los resultados de un ensayo en fase III randomizado (Check-Mate 025) que pone de manifiesto como la inhibición del receptor de muerte programada ("Programmed Death-1" [PD-1]) mediante la administración quincenal del anticuerpo monoclonal Nivolumab impacta positivamente tanto en SG (supervivencia general) como en tasas de respuestas cuando se compara con uno de los tratamientos estándar en dicha indicación (everolimus).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une a PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que podrían ser expresados por

tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citocinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

Existen cinco ensayos clínicos en los que nivolumab ha sido testado en pacientes con RCC avanzado de los que disponemos de datos y uno actualmente en curso sin resultados aún.

El ensayo CA 209-003 fue un ensayo Fase 1b, abierto, de escalada de dosis de Nivolumab en pacientes con tumores sólidos seleccionados avanzados o recurrentes. El ensayo consta de dos cohortes, una de escalada de dosis donde se testaron regímenes de 1,3 y 10 mg/Kg IV cada 2 semanas y otra cohorte de expansión con 5 tipos tumorales específicos incluyendo una cohorte de 34 pacientes con cáncer renal que se trataron con dosis de 1 o 10 mg/Kg de nivolumab cada 2 semanas. Se trataba de una población pre-tratada (hasta un 27% habían recibido 4 o más líneas de tratamiento), y hasta un 88% con enfermedad visceral. La supervivencia global fue de 22,4 meses y las tasas de respuesta de un 29% (incluyendo todos los niveles de dosis).

El estudio CA209-010 es un fase II randomizado de escalada de dosis en pacientes con ccRCC avanzado o metastásico tras terapia antiangiogénica previa. Los pacientes eran aleatorizados a una de las tres siguientes ramas: 0,3 mg/Kg, 2 mg/Kg o 10 mg/Kg cada 3 semanas. El objetivo primario de este estudio fue la SLP tratando de establecerse, en base a su diseño, una correlación entre la dosis y la actividad del fármaco. Los resultados de actividad resultaron notables con una SG de 18,5, 25,5 y 24,8 meses respectivamente en las cohortes de 0,3, 2 y 10 mg/Kg respectivamente. Cuando se analizó la relación dosis-eficacia no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre dosis mayores y más actividad.

Sin embargo, el estudio más importante, que ha avallado el uso de este fármaco en segunda línea del ccRCC es el estudio CA209-025 (Checkmate 025). Se trata de un ensayo fase III, randomizado, abierto, donde se compara nivolumab frente a everolimus en pacientes con ccRCC avanzado o metastásico que hayan recibido tratamiento previo con antiangiogénicos. El objetivo primario del estudio es la SG y como objetivos secundarios se consideran las tasas de respuesta evaluadas por RECIST 1.1, la SLP, la duración de la respuesta y la correlación entre la expresión de PD-L1 y la duración de la SG. Entre octubre de 2012 y marzo de 2014 se randomizaron en una propor-

ción 1:1, 822 pacientes y 821 (410 en rama de nivolumab y 411 en la de everolimus) recibieron tratamiento. La dosis de nivolumab fue de 3 mg/Kg administrada por vía IV cada 2 semanas y la de everolimus de 10 mg al día vía oral de forma continua. Ambos brazos estaban bien balanceados en relación a las características más relevantes como ECOG, edad, sexo, distribución geográfica, número de terapias previas y grupo pronóstico según MSKCC. En concreto los pacientes pertenecían a grupos de bueno, intermedio y pobre pronóstico en un 35, 49 y 15% respectivamente, siendo esta distribución prácticamente superponible en ambas ramas. En relación al tratamiento recibido, un 72% de los pacientes habían recibido una línea previa con antiangiogénicos y el 28% dos. El análisis de los datos pone de manifiesto una reducción en el riesgo de muerte de un 27% y un beneficio en SG de 5,4 meses para los pacientes tratados con nivolumab frente a la rama control (25 meses vs. 19,6 meses; HR:0,73; 98,5% CI, 0,57–0,93; p = 0,002). La tasa de pacientes vivos a los 6 y 12 meses fue de 89,2%/81,2% y 76%/66,7% respectivamente para nivolumab y everolimus. En relación a la SLP los resultados fueron muy similares para ambas ramas de tratamiento (4,6 meses nivolumab vs. 4,4 meses everolimus; p = 0,1135), lo que parece ser una constante en la mayor parte de los estudios con inmunoterapia en los que no se aprecia un beneficio inicial en SLP pero sin embargo si en la SG.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 5010).
2. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:994-1003.
3. Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, et al. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016, May 11 (epub ahead of print).
4. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2015;33:2013-20.
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott D.F, et al. Nivolumab vs. Everolimus in advanced Renal-Cell. *N Eng J Med* 2015; 373 (19):1803-13.
6. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015;33: 1430-7.
7. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines for Clear Cell Renal Cancers That Are Resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. *Eur Urol* 2016;70: 705-6.

Carcinoma de pulmón célula no pequeña: ¿hay diferencias por histología utilizando inmunoterapia?

ENRIC CARCENARY I COSTA

Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

El mayor avance en supervivencia en el tratamiento del cáncer de pulmón célula no pequeña (CPCNP) se ha alcanzado en una pequeña proporción de pacientes con alteraciones moleculares, que al ser detectadas y tratadas de manera específica se consigue cambiar el curso de la enfermedad en estos pacientes. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes con CPCNP con enfermedad avanzada, no tienen estas alteraciones y la quimioterapia ha sido el mejor tratamiento hasta la actualidad.

En este escenario, la búsqueda de tratamientos más efectivos y específicos permitió la irrupción de la inmunoterapia. Vacunas, citoquinas y anticuerpos monoclonales (Acm) se han mostrado prometedores en el tratamiento del CPCNP.

Los Acm han mostrado ser efectivos cuando se dirigen a liberar el linfocito T de la regulación negativa a la que está sometido por el tumor para poder ejercer su función citotóxica. Distintos estudios, han demostrado que aquellas proteínas diana contra las que hay que dirigir estos Acm son PD1, PDL1 y CTLA-4. Ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab y atezolizumab son todos inhibidores de estos puntos de control inmunológico capaces de unirse e inactivar estas proteínas, liberando a los linfocitos T para que realicen su función citotóxica sobre las células tumorales.

Estos fármacos han demostrado resultados positivos en distintos estudios y en distintos tumores, llevando a la aprobación de estas terapias por la EMA (European Medicines Agency) y la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), en distintos tumores.

Concretamente, tanto nivolumab como pembrolizumab han obtenido la aprobación positiva para el tratamiento del CPCNP por parte de la EMA.

Nivolumab es un Acm completamente humanizado control PD1 que ha mostrado actividad frente a una gran variedad de tumores. En CPCNP se han realizado dis-

tintos estudios en fase I, II y III que han demostrado la efectividad del fármaco, siendo los estudios pivotaes que llevan a la indicación en segunda línea, los estudios CHECKMATE 017 y 057.

En el estudio CHECKMATE 017 272 pacientes con CPCNP avanzado con histología escamosa que habían progresado a una línea de tratamiento basada en platino eran aleatorizados a recibir tratamiento, dentro de este estudio fase III, abierto e internacional, con docetaxel a 75 mg/m² cada 21 días o nivolumab 3 mg/kg cada 15 días, siendo la supervivencia global (SG) el objetivo primario del estudio. La SG fue de 9,2 meses (95% IC, 7,3 a 13,3) con nivolumab vs. 6,0 meses (95% IC, 5,1 a 7,3) con docetaxel. La tasa de respuestas fue del 20% con nivolumab vs. 9% con docetaxel ($p = 0,008$). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3,5 meses con nivolumab vs. 2,8 meses con docetaxel (Hazard ratio 0,62; 95% IC, 0,47 a 0,81; $p < 0,001$). En este caso la expresión de PDL1 no fue ni pronóstica ni predictiva. La toxicidad relacionada con el tratamiento grado 3-4 fue superior para el brazo de la quimioterapia, 7% para los pacientes en el brazo de nivolumab frente 55% para el brazo de docetaxel.

El estudio CHECKMATE 057 es un estudio aleatorizado, abierto, en fase III, donde pacientes con CPCNP avanzado con histología no escamosa que habían progresado a una línea de tratamiento con platino eran aleatorizados a recibir tratamiento con docetaxel a 75 mg/m² cada 21 días o nivolumab 3 mg/kg cada 15 días, siendo la SG el objetivo primario del estudio. Se aleatorizaron 582 pacientes, demostrando una mejor SG para el brazo de nivolumab 12,2 meses (95% IC, 9,7 a 15,0) frente 9,4 meses (95% IC, 8,1 a 10,7) para el grupo de docetaxel (Hazard ratio, 0,73; 96% IC, 0,59 a 0,89; $p = 0,002$). La tasa de respuesta fue del 19% frente al 8%, respectivamente ($p = 0,02$). Aunque la SLP no favoreció al grupo de nivolumab frente a docetaxel (mediana, 2,3 meses y 4,2 meses, respectivamente).

Nivolumab se asoció a una mayor eficacia en todos los grupos de tratamiento definidos de acuerdo a la expresión de PDL1 ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, y $\geq 10\%$). Los efectos adversos grado 3-4 fueron del 10% en el grupo de nivolumab y del 54% en el grupo de docetaxel.

El resto de fármacos antiPD1 y antiPDL1 analizan también la histología, pero no en estudios separados, si no dentro del mismo estudio como un análisis de subgrupos no prediseñado, encontrando resultados dispares.

No pudiéndose concluir con certeza que la histología sea un factor determinante en predecir la eficacia de los tratamientos inmunológicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab vs. docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab vs. chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.

Diez años de medicina de precisión: ¿qué hemos aprendido de cetuximab?

ANDRÉS GARCÍA PALOMO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de León. León

El cáncer colorectal (CCR) es una de las causas más frecuentes de mortalidad relacionada con el cáncer. A pesar de la implementación de la colonoscopia como técnica de diagnóstico precoz, aún un 20-25% de los pacientes siguen siendo diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad a la cual llegan casi un 35-50% de los pacientes tratados en la fase precoz (1).

El pronóstico del CCR avanzado (estadio IV) es pobre, sobre todo en sus fase M1b (estadio IVb) pero se han producido notorios avances en los últimos 20 años pasando de una mediana de supervivencia (mSG) de apenas 6 meses a los más de 30 meses, gracias al uso de combinaciones de quimioterapia y terapia contra dianas celulares.

La identificación de EGFR, miembro de la familia ErbB y primera proteína reconocida como receptor con actividad tirosin-quinasa, fue la prueba de concepto primordial de que el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas moleculares sitas en el interior de la célula tumoral, podían aportar un claro beneficio clínico en aquellos pacientes con neoplasias que exhibían expresiones anormales o mutadas de esos productos. EGFR se expresa en el 60-80% de los CCR. Varios ligandos extracelulares inducen homo o heterodimerización con otros miembros de la familia ErbB activando rutas de señalización intracelular entre las que destaca la vía MAPK, la PI3k-Akt y la Jack2/Stat3 implicadas, junto a otras, en procesos que son piedras angulares de la supervivencia tumoral (2).

Gracias a esos descubrimientos, el final del siglo XX y el inicio del XXI han sido prolíficos en la incorporación de nuevos tratamientos y novedosas estrategias en el campo del CCR avanzado del que cetuximab es pionero. Diseñado como un anticuerpo monoclonal de tipo IG-G1 quimérico, reconoce el dominio extracelular de EGFR y se une a él impidiendo su dimerización y, por tanto, la activación de las vías intracelulares que gobierna. A esta reconocida acción parece unirse ciertos efectos mediados

por la inmunidad no tan reconocidos y explorados (3).

Los primeros datos con el agente en pacientes politratados no reconocieron su potencial, sin duda porque aún nos encontrábamos en la era preRAS. En 2008 se publican dos estudios con diseño fase III: BOND (4) y EPIC (5), ambos en pacientes refractarios a quimioterapia previa, irinotecan u oxaliplatino respectivamente. Los dos demostraron que la asociación de irinotecan y cetuximab mejoraba el rendimiento de ambos por separado, pero ninguno aportaba beneficio clínico en términos de mSG. A pesar de ello, tanto FDA como EMA aprueban su uso clínico asociado a irinotecan. Era febrero de 2004. La idea que quedó de ambos estudios fue que la inhibición EGFR resensibilizaba a la célula al efecto de la quimioterapia.

En 2009 se publican los primeros estudios en 1ª línea testando la misma hipótesis: la asociación del monoclonal a quimioterapia debe mejorar el rendimiento de ésta. Tanto el fase III CRYSTAL (6) con FOLFIRI como el II randomizado OPUS con FOLFOX-4 (7) alcanzan los objetivos primarios de supervivencia sin progresión (SLP) y tasa de respuestas respectivamente (ORR). Ninguno de ellos impactaba en la mSG y los HR eran aunque significativos, precarios. Sin embargo, los investigadores de ambos estudios incluyeron en su forest-plot un dato procedente de la investigación básica que después se tornaría de relevancia capital: la interacción entre el estado mutacional de KRAS y el efecto del tratamiento. En ambos esa interacción fue positiva.

Desde el año 2006 se sabía del papel central en la transmisión de la señal EGFR a la vía MPK de una familia de tres proteínas, KRAS, NRAS y HRAS, con actividad GTPasa y conocidas genéricamente como RAS (8) cuya misión es “desactivar” la vía actuando en el dominio intracelular del EGFR. La familia era la puerta al conocimiento del principal mecanismo de resistencia primaria contra cetuximab. Una de ellas,

KRAS se encuentra mutada en el 40% de los CCR, principalmente en el exón 2, codón 12 y 13, lo que le hace perder su actividad natural ATPasa permitiendo la acumulación de formas con conformación activante y generando actividad constitutiva de la vía MAPK independientemente del estado de EGFR. Sabemos que la mutación KRAS tiene también cierto papel pronóstico ya que su estado es concordante entre el primario y sus metástasis por lo que debe jugar algún papel en la carcinogénesis del CCR (9).

A la luz de estos datos se comprendió que KRAS en su forma mutada es sinónimo de resistencia primaria a cetuximab, ya que la inhibición de la dimerización de EGFR no tiene ningún valor en presencia de actividad constitutiva de RAS. Con esta idea, tanto CRYSTAL (10) como OPUS (11) fueron reinterpretados y, efectivamente, el efecto de KRAS era claro: si su estado era natural (wild type) la asociación de quimioterapia y cetuximab llegaba incluso a impactar en la mSG en el estudio CRYSTAL, algo que no había sido demostrado en la publicación inicial.

La demostración reciente de que hasta un 20% de pacientes en los que no se detecta mutación en el exón 2 de KRAS tienen mutaciones en sus exón 3 y 4 así como en los exones 2 y 3 de NRAS han llevado a la reconfiguración de la idea de que la resistencia primaria solo puede ser descartada cuando se descartan mutaciones en RAS y no solo en KRAS. La reinterpretación del estudio CRYSTAL en este sentido confirma los datos para cetuximab (12).

En definitiva, el desarrollo de cetuximab es el corolario del desarrollo de una medicina personalizada. Aunque más del 60% de los pacientes con CCR expresan de una u otra manera EGFR, no todos son candidatos a una terapia dirigida contra él. El reconocimiento de actividad constitutiva en la vía en un 70% de ellos reduce las posibilidades de usar un tratamiento con cetuximab, reservándolo solo para aquellos que efectivamente pueden conseguir un verdadero beneficio clínico. El uso de una medicina personalizada aumenta indudablemente la eficiencia de los tratamientos oncológicos y reduce toxicidad innecesaria para los pacientes. El desarrollo de los conocimientos sobre el potencial terapéutico de cetuximab y

sus mecanismos de resistencia primaria debería ser un ejemplo para lo que viene. La autorización de agentes contra dianas terapéuticas que carecen de marcadores predictores de su actividad y/o toxicidad debería ser una conducta a desterrar. Tanto la sostenibilidad del sistema como los pacientes serán los grandes beneficiados.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmoll HJ, Büchele T, Grothey A, et al. Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999;26:589-605.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232.
- Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001;37Suppl 4:S16-22
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- 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;26:2311-2319.
- 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.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
- De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62.
- Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist* 2008;13:1270-75.
- 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;29:2011-19.
- 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;22:1535-46.
- Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-700.

Regorafenib: selección de pacientes. Valores pronósticos de beneficio

JAVIER SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Regorafenib es un inhibidor tirosina quinasa de administración oral que bloquea señales de angiogénesis (VEGFR 1-3 y TIE-2), de señalización a nivel del microambiente estromal (PDGFR y FGFR) y de la actividad de oncogenes como KIT y RET. Se administra por vía oral a dosis de 160 mg/día con un desayuno pobre en grasa durante 21 días seguidos cada 28 días.

Hasta la actualidad, 2 estudios en fase III randomizados, controlados, doble ciego se han llevado a cabo para comparar regorafenib frente a placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En ambos estudios, la prolongación de la supervivencia global se estableció como objetivo principal y ambos estudios han demostrado un incremento estadísticamente significativo y clínicamente relevante de la misma, lo que ha llevado a su comercialización por parte de las agencias reguladoras (1,2). En el estudio CORRECT, un total de 760 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían previamente recibido y progresado a las terapias aprobadas para esa indicación fueron randomizados (2:1) a recibir regorafenib 160 mg/día vía oral durante 21 días cada 4 semanas o placebo. Los factores de estratificación fueron la administración previa o no de bevacizumab y por región geográfica. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global y se definió el tamaño de la muestra para demostrar un incremento en supervivencia global del 33,3% (HR 75%) a favor de regorafenib con una potencia estadística del 90%. Los resultados del segundo análisis interino planificado demostraron un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global para regorafenib (mediana 6,4 meses vs. 5,0 meses para placebo; $p = 0,0052$, HR 0,77 95%IC 0,64-0,94). En el estudio CONCUR se definió un mismo objetivo de incremento de la SG en un 33,3% (HR 75%), con una menor potencia estadística del 80% con objeto de incluir un menor número de pacientes y en un tiempo razonable confirmar los resultados del estudio CORRECT. Con un total de 243 pacientes

randomizados 2:1 y estratificados en función del número de localizaciones metastásicas y del tiempo entre el diagnóstico inicial y la inclusión en el ensayo, se demostró un beneficio en supervivencia global a favor de regorafenib, de nuevo estadísticamente significativo y clínicamente de mayor relevancia en términos absolutos (mediana de SG para regorafenib 8,8 meses vs. 6,3 meses para placebo; $p = 0,00016$, HR 0,55 95%IC 0,40-0,77). Si vemos las curvas de SG en ambos estudios y las correspondientes curvas de SLP, se observa como en los 2 primeros meses hay una superposición de las curvas lo que pone de manifiesto que un subgrupo de pacientes son primariamente resistentes a regorafenib, y no se benefician del tratamiento. A partir de aquí, tanto las curvas de SLP como de SG se van separando y corresponden a la población sensible a regorafenib, que va a incrementar su supervivencia global. Para el total de la población, la reducción del riesgo de muerte es del 23-45%, lo que se podría incrementar si se pudieran identificar aquellos pacientes de rápida progresión y muerte precoz que no serían candidatos a recibir regorafenib. Desgraciadamente, ni los análisis de subgrupos basados en las características demográficas o factores clínicos pronósticos potenciales para la SG, ni los análisis de biomarcadores biológicos han conseguido identificar dicha población, ni por el contrario, una población especialmente sensible al fármaco. Edad, sexo, raza, tiempo desde el diagnóstico, número de líneas previas, número de localizaciones metastásicas o estado de KRAS/BRAF no son factores predictivos del impacto en SG de la administración de regorafenib. El análisis de datos del CONCUR sugiere que los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con fármacos biológicos podrían tener un mayor beneficio del uso de regorafenib (HR 0,31 IC95% 0,19-0,53).

Un análisis de biomarcadores asociados a la angiogénesis conjuntamente con biomarcadores asociados a la patogenia de la neoplasia tan solo observó una tenden-

cia a correlacionarse con la actividad de regorafenib de los niveles iniciales de sTIE-1 y factor Von Willebrand. Otros factores como ANG-2, IL-6, IL-8, M-CSF, PIGF and sTIE-1 parecen tener valor pronóstico en un análisis univariable.

Reciente datos retrospectivos presentados en ESMO-2016 han evaluado características clínicas de los pacientes tratados dentro de los ensayos CORRECT y CONSIGN. Ambos coinciden en que los pacientes con mayor probabilidad de largas supervivencias libres de progresión son aquellos con ECOG 0, sin metástasis hepáticas, con 1-2 localizaciones metastásicas y con un tiempo de evolución de la enfermedad metastásica > 18 meses al inicio de regorafenib.

En este mismo sentido, los resultados del estudio retrospectivo REBECCA, de práctica clínica y programa de uso compasivo llevado a cabo en Francia, apuntan en la misma dirección. De todos los parámetros clínicos evaluados (ECOG 0, tiempo de evolución de la enfermedad metastásica al inicio de regorafenib > 18 meses, dosis inicial de 160 mg/día, número de localizaciones metastásicas < 3, ausencia de afectación hepática y KRAS nativo) son factores predictivos de una mayor supervivencia global. Estos factores componen un "score" que predice una mediana de supervivencia global de 9,2 meses para los pacientes que presentan una puntuación de 0-3, de 5,2 meses para aquellos con una puntuación de 5-6 y de 2,5 meses para los pacientes con > 6 puntos. Estos factores se han validado en un subgrupo de pacientes de estudio REBECCA que cumplían los criterios de inclusión/exclusión del estudio CORRECT.

No obstante, estos resultados presentan limitaciones evidentes como son su carácter retrospectivo y explora-

torio, sin un grupo control, y se desconocen cuáles son la medianas de supervivencia de los pacientes del grupo de placebo que presentan las características de dicho *score* para tener una percepción más exacta del potencial beneficio predictivo del mismo. Se precisa una validación prospectiva pero en práctica diaria puede por el momento ser una herramienta que puede ayudar a la toma de decisiones en situaciones particulares.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. 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. DOI:10.1002/ijc.25864.
2. 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. *The Lancet* 2013;26:303-12.
3. Li J, Qin S, Yau T, et al. CONCUR: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (MCRC). *Ann Oncol* 2014,25(Suppl 2).
4. Lenz HJ, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Analysis of plasma protein biomarkers from the CORRECT phase III study of regorafenib for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013,suppl, abstract 3514.
5. Grothey A, Falcone A, Humblet Y, et al. Characteristics of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib who had progression-free survival (PFS) > 4 meses: Subgroup analysis of the phase 3 CORRECT trial. ESMO 2016, Abstract 3568.
6. García-Carbonero R, Vna Cutsem E, Ciardiello F, et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) > 4 months. ESMO 2016, abstract 2383.

Trifluridina/tipiracilo: datos clínicos y uso compasivo

FERNANDO RIVERA HERRERO

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

TAS 102 (trifluridina/tipiracilo) es un fármaco oral citotóxico antimetabolito que combina trifluridina, un análogo nucleósido, con tipiracilo, un potente inhibidor de la timidina fosforilasa que inhibe el metabolismo de trifluridina y tiene propiedades antiangiogénicas. En estudios preclínicos, TAS 102 mostró una actividad antitumoral importante, también en líneas celulares de cáncer colorrectal resistentes al 5FU.

Disponemos del resultado de tres estudios randomizados que exploran el papel del TAS 102 en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) refractario a los tratamientos habituales. El más importante es el estudio en fase III RECURSE y los otros dos son un fase II randomizado japonés y en fase III asiático TERRA.

ESTUDIO EN FASE III RECURSE (1)

Randomizó 800 pacientes (2:1) con CCRm que habían progresado a dos o más regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas, irinotecan, oxaliplatino, anticuerpo anti-VEGF y al menos uno de los anticuerpos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en los pacientes con tumores KRAS-nativo a TAS 102 vs. placebo.

Se incluyeron solo pacientes con ECOG 0-1 (ECOG 0: 56%). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas en los dos brazos del estudio. El 67% de los pacientes incluidos eran de países occidentales y el 33% restante de Japón. En el 51% KRAS estaba mutado. El 61% había recibido 4 o más líneas previas. El 53% habían recibido anti-EGFR, y el 18% regorafenib. Todos habían recibido previamente fluoropirimidinas y el 57% las habían recibido en la línea previa.

El objetivo principal era la supervivencia y se vio una mejoría significativa en el brazo con TAS 102 (mediana

7,1 vs. 5,3 m, HR 0,68; $p < 0,0001$) y también en la SLP que era un objetivo secundario (mediana 2 m vs. 1,7 m; HR 0,48, $p < 0,0001$).

El beneficio con TS 102 en OS y en SLP se veía en todos los subgrupos y concretamente parecía ser similar en el subgrupo de pacientes que habían recibido fluoropirimidinas en la línea inmediatamente anterior y también en los pacientes que habían sido tratados previamente con regorafenib.

La TRG (RC+RP) fue de 1,6% en el grupo TAS-102 vs. 0,4% en el placebo y la tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE) fue del 44% en el grupo TAS-102 vs. 16% en el grupo placebo ($p < 0,001$). También fue mejor con TAS 102 el tiempo hasta un deterioro del ECOG (≥ 2): 5,7 m vs. 4 m, HR: 0,66, $p < 0,001$.

La toxicidad de TAS 102 fue muy moderada y la grado 3-4 consistió principalmente en neutropenia (38%; neutropenia febril 3,8%), anemia (18%), trombocitopenia (5%) y diarrea (3%).

ESTUDIO EN FASE II RANDOMIZADO JAPONÉS (2)

Incluyó 172 pacientes con CCRm refractario a fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán que fueron aleatorizados (2:1) a recibir TAS 102 o placebo. El 80% de los pacientes habían sido tratados previamente con bevacizumab. Se incluyeron pacientes con ECOG 0-2 pero la mayoría tenía ECOG 0 (63%) o 1 (35%) y solo un 2% tenían ECOG 2. El objetivo principal fue la SG y se vio un aumento significativo en la rama de TAS 102 (mediana: 9 meses en el grupo de TAS 102 vs. 6,6 meses en el grupo placebo - HR 0,56; $p = 0,0011$). También fue significativamente mejor la SLP (revisión central) en el brazo de TAS 102 (mediana 2 m vs. 1 m, HR 0,41, $p < 0,0001$). Solo se vio respuesta en el 1% de los pacientes tratados con TAS 102, pero el control de la enfermedad

fue significativamente superior en este brazo (43% vs. 10%, $p < 0,0001$). El tratamiento con TAS 102 fue bien tolerado destacando como toxicidad grado 3-4 la neutropenia (50 %; con 4 % de neutropenia febril), la diarrea (6%) y los vómitos (4%).

ESTUDIO EN FASE III ASIÁTICO TERRA (3)

Con los resultados comunicados recientemente, este estudio randomizó 406 pacientes con CCRm tratados previamente con 2 o más líneas que incluyeran fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino, a tratamiento con TAS 102 vs. placebo. Su objetivo primario era la supervivencia global y se observó una mejoría estadísticamente significativa en el brazo de TAS-102 (mediana 7,8 vs. 7,1 meses HR: 0,79 $p: 0,035$), así como en objetivos secundarios como la SLP (mediana 2 vs. 1,8 meses, HR: 0,43, $p < 0,001$) y la tasa de control de enfermedad (44,1% vs. 14,6%). De nuevo la toxicidad de TAS 102 fue moderada.

POSICIONAMIENTO DEL TAS 102 EN EL TRATAMIENTO DEL CCRM

Con estos resultados TAS 102 ha sido aprobado por la FDA y por la EMA y se contempla entre las opciones a valorar en este contexto por diversas guías (NCCN, ESMO, SEOM).

En este mismo contexto de pacientes con CCRM refractario también otros fármacos han demostrado su utilidad, especialmente el regorafenib. Actualmente no disponemos de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar a los pacientes para uno u otro aunque sin embargo sí es distinto el perfil de toxicidad y esto nos podría ayudar en la elección. Además los datos sugieren que el beneficio con ambos se mantiene cuando el otro ha sido utilizado previamente por lo que se puede contemplar su uso secuencial si la situación del paciente así lo permite.

ESTUDIOS ACTUALMENTE EN MARCHA CON TAS 102 EN CCRM

- Estudio en fase I/II con TAS 102 + bevacizumab (C-TASK-FORCE) en un estudio japonés que ha comunicado recientemente los resultados en los 25 pacientes incluidos (4). En cuanto a la fase I, la dosis recomendada para la fase II fue TAS-102 35 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-5 y días 8-12 + BEV (5 mg/kg día 1, 15), cada 4 semanas. En cuanto a la fase II se pudo evaluar la eficacia en 21 pacientes: la tasa de SLP evaluada centralmente a las 16 semanas fue de 42,9 % y la SLP evaluada por el investigador a las 16 semanas

fue del 60 %. La mediana de la SLP (según investigador) fue de 5,6 mSG y la mediana de SG fue de 11,2 m. La principal toxicidad fue la neutropenia (G 3-4: 68 %) con un 16% de neutropenias febriles. La conclusión es que la combinación de TAS-102 con BEV mostró actividad antitumoral prometedora con una toxicidad aceptable para los pacientes con CCRm y que estos datos respaldan la investigación futura de esta combinación.

- Estudio en fase I con TAS 102 + irinotecán: es un estudio realizado en Japón que ha incluido 10 pacientes con CCRm en segunda línea tras oxaliplatino. La dosis recomendada es TAS-102 50 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-5 y días 8-12 + Irinotecán (150 mg/m² días 1, 15), cada 4 semanas. Se vio respuesta en dos pacientes y esta combinación se está explorando actualmente en un estudio en fase II (NCT01916447).
- Estudio en fase I/II con TAS102+panitumumab (NCT02286492): este estudio está en marcha y planea incluir 58 pacientes con CCRm Ras wt.

SUBGRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

- Ancianos: a partir de los datos disponibles, especialmente de los del estudio RECURSE, se puede concluir que la neutropenia y trombocitopenia de grado 3-4 y la anemia de grado 3 se dieron con más frecuencia en pacientes de 65 años de edad o más que recibieron TAS-102 pero se mantuvo en rangos moderados y no es necesario un ajuste de la dosis inicial en función de la edad. No se vio una diferencia global en la efectividad en pacientes mayores frente a los más jóvenes.
- Raza: no se observaron diferencias clínicamente significativas entre la incidencia o grado de acontecimientos adversos entre los subgrupos occidental y asiático. Tampoco se vieron resultados diferentes en cuanto a eficacia en ambos grupos étnicos.
- Función hepática: no es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se han incluido en los ensayos clínicos pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Función renal: los pacientes con insuficiencia renal moderada tuvieron una mayor incidencia de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de grado ≥ 3 . Los pacientes con insuficiencia renal moderada pueden requerir modificaciones de dosis para el aumento de toxicidad. No se ha evaluado aún a los pacientes con insuficiencia renal grave
- Gestación, lactancia y uso pediátrico: puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe evitar su uso durante la lactancia. El uso pediátrico no está establecido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
2. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001.
3. Kim TW, Shen L, Xu JM, et al. TERRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. ESMO meeting 2016. Abst 465 PD.
4. Yamakazi K, Kuboki Y, Nishina T, et al. A multicenter phase I/II study of TAS 102 with bevacizumab for metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE). ESMO meeting 2016. Abst 2116.

Estándar de tratamiento en primera línea de cáncer de páncreas metastásico: ¿abraxane-gemcitabina o folfirinox?

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN, CARMEN SANDOVAL GARCÍA, GONZALO GARCÍA GONZÁLEZ,
PILAR GARCÍA ALFONSO

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados, mientras que representa menos de un 5% de las neoplasias malignas diagnosticadas (1). Actualmente es una de las neoplasias que mantiene una incidencia en ascenso. Debido a que los síntomas aparecen tarde en la evolución de la enfermedad, la mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada. El pronóstico de esta población es muy pobre con mediana de supervivencia estimada de 2-5 meses con el mejor tratamiento de soporte. Desde hace dos décadas se considera la quimioterapia como el tratamiento de elección del cáncer de páncreas metastásico. Inicialmente, en la década de los 80 y 90, diversos estudios con diferentes fármacos compararon la quimioterapia con el mejor tratamiento de soporte, incrementando la supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento activo. Un metaanálisis publicado en 2007 por Sultana (2) demostró un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia frente al mejor tratamiento de soporte, con una reducción del riesgo de muerte del 36% (HR 0,64 intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,42-0,98). La quimioterapia sistémica también ofrece beneficio a los pacientes de cáncer de páncreas avanzado al mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad (calidad de vida) y la supervivencia libre de progresión en comparación con el mejor tratamiento de soporte.

Los objetivos primarios del tratamiento con quimioterapia son elevar la supervivencia y paliar los síntomas. Los pacientes con enfermedad metastásica pueden presentar cambios rápidos del performance status y un deterioro clínico significativo en pocas semanas, por lo que se recomienda mantener una vigilancia muy estrecha durante el tratamiento con quimioterapia.

Es imprescindible incluir en todos los ensayos clínicos actuales la supervivencia global como objetivo primario. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas no se correlacionan adecuadamente con la supervivencia en este tumor por lo que se deberían considerar sólo como objetivos secundarios.

FOLFIRINOX Y NAB-PACLITAXEL MÁS GEMCITABINA EN PRIMERA LÍNEA

La gemcitabina se ha considerado el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de páncreas diseminado durante más de 10 años desde que Burris (3) demostrara en el estudio de registro que los pacientes tratados con gemcitabina presentaban un modesto pero significativo incremento en supervivencia y en segundo lugar beneficio clínico en comparación con los pacientes tratados con 5-fluorouracilo. Desde la publicación del estudio de Burris en 1997 hasta la actualidad tan solo tres ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un incremento significativo en supervivencia global con poliquimioterapia en comparación con gemcitabina en monoterapia.

- Estudio PA.3: este estudio comparó gemcitabina versus gemcitabina más erlotinib (4). El beneficio en supervivencia global de la combinación de gemcitabina más erlotinib frente a gemcitabina observado fue mínimo y considerado por muchos autores clínicamente no relevante a pesar de haber alcanzado la significación estadística (aumento de mediana de supervivencia global 0,3 meses). Además el coste por año ganado de vida es superior a lo habitualmente aceptado (5) y como cabía esperar, la toxicidad fue superior en el brazo de la combinación (diarrea, rash cutáneo, infecciones). Por estos motivos su empleo en primera línea es marginal

- ante las alternativas existentes con FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel que ofrecen un beneficio en supervivencia global más robusto.
- Estudio PRODIGE 4/ACCORD 11 (6): aleatorizó 342 pacientes con enfermedad metastásica a recibir gemcitabina a dosis habituales versus FOLFIRINOX (oxaliplatino 85 mg/m², irinotecán 180 mg/m² más leucovorin 400 mg/m², seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo el día 1 y luego 5-FU 2.400 mg/m² en infusión continua de 46 horas). Este estudio inicialmente fue diseñado como un fase II aleatorizado y posteriormente fue convertido en un fase III incluyendo en el análisis los pacientes reclutados en el fase II. Los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes altamente seleccionados y se puede afirmar que no representan a los tratados en la práctica clínica habitual (localización tumoral más frecuente fuera de la cabeza pancreática). Se incluyeron pacientes con ECOG 0-1, y se excluyeron los pacientes con ECOG 2. Se demostró un incremento significativo en la supervivencia global favorable a FOLFIRINOX FOLFIRINOX, con mediana de supervivencia global 11,1 meses, frente a los 6,8 meses de la rama de gemcitabina (HR 0,57; IC del 95%: 0,45-0,73; p < 0,001). La supervivencia neta al año también fue favorable para la poliquimioterapia: 48,4% con FOLFIRINOX vs. 20,6% con gemcitabina. La supervivencia libre de progresión también fue favorable a FOLFIRINOX: 6,4 meses frente a 3,3 meses (HR 0,47; IC del 95%: 0,37-0,59; p < 0,001). La tasa de repuesta objetiva alcanzó el 31,6% en el brazo de FOLFIRINOX, frente al 9,4% del brazo de gemcitabina (p < 0,001). Sin embargo, este incremento en la supervivencia y la tasa de respuesta se acompañó de un incremento notable, estadísticamente significativo, de la toxicidad tanto hematológica como no hematológica. Al analizar la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio, se observó que en los tratados con FOLFIRINOX aumentaba el tiempo hasta el deterioro definitivo de la calidad de vida de forma significativa. Una de las principales críticas realizadas al estudio se centra en que la población de pacientes incluida en el estudio no representa a la población de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas avanzado en la práctica clínica habitual.
 - Estudio MPACT: aleatorizó a 842 pacientes con cáncer de páncreas metastásico a recibir gemcitabina (1.000 mg/m² semanal) o gemcitabina más nab-paclitaxel (1.000 y 125 mg/m² semanal) (7). Hasta el momento es el estudio aleatorizado que mayor número de pacientes con cáncer de páncreas avanzado ha incluido. Metodológicamente puede considerarse correcto, con un alto estándar de calidad. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global y se demostró un incremento significativo

de la supervivencia global con el tratamiento de combinación en comparación con gemcitabina en monoterapia: 8,7 meses frente a 6,6 meses (HR 0,72; IC del 95%: 0,62-0,82; p < 0,001). La supervivencia al año fue del 35% para nab-paclitaxel más gemcitabina y del 22% para gemcitabina en monoterapia. A los 2 años, la supervivencia con la combinación doblaba la obtenida con gemcitabina sola: 10% frente a 5%. Por primera vez en un estudio en cáncer de páncreas metastásico se demostró supervivencia a los 3 años, que alcanzaron exclusivamente los pacientes tratados con nab-paclitaxel. El análisis de subgrupos de la supervivencia global demuestra que todos los pacientes se beneficiaron de la combinación. El resultado obtenido en supervivencia global fue independiente del tratamiento recibido en segunda línea (el número de pacientes que recibieron tratamiento en segunda línea fue similar en ambas ramas). La supervivencia libre de progresión con revisión independiente de los datos fue significativamente superior para nab-paclitaxel: 5,5 frente a 3,7 meses (HR 0,69; IC del 95%: 0,58-0,82; p = 0,000024). De forma paralela a lo observado en la supervivencia global, todos los subgrupos se beneficiaron. Igualmente la tasa de respuesta, con revisión independiente de las pruebas de imagen, se incrementó de forma significativa en la rama de la combinación, 23% vs. 7%, p = 1,1x10⁻¹⁰. Se constató un mayor beneficio en la supervivencia global y libre de progresión en pacientes que recibían tratamiento hasta la progresión tumoral.

- En el momento actual gemcitabina en monoterapia no se puede considerar el estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer de páncreas con buen performance status (ECOG 0-1). Los dos esquemas de poliquimioterapia, FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel, han demostrado un incremento estadísticamente significativo y clínicamente relevante de la supervivencia global en comparación con gemcitabina.
- Antes de seleccionar un esquema de quimioterapia, hay que valorar diversos factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el propio tratamiento (Tabla I) (8).

COMPARACIÓN ESTUDIO PRODIGE 4/ACCORD 11 Y MPACT

Las diferencias en el diseño de los estudios y las distintas poblaciones incluidas en ellos dificultan las comparaciones. Metodológicamente, el MPACT es un estudio más robusto y sólido, ya que incluye más del doble de pacientes, realiza una revisión centralizada de las respuestas junto con la supervivencia libre de progresión y tiene una mayor potencia estadística. Al incluir

TABLA I

SECRETARIA DE ESTADO PARA LA SOCIEDAD DE LA INFORMACIÓN Y LA AGENDA DIGITAL

<i>Factores dependientes del paciente</i>	<i>Factores dependientes de la enfermedad</i>	<i>Factores dependientes del tratamiento</i>
Edad	Stent biliar/nivel de bilirrubina	Disponibilidad del fármaco
Performance status	Velocidad de progresión de la enfermedad	Toxicidad/tolerabilidad
Comorbilidad	Comorbilidad relacionada con la enfermedad (dolor, enfermedad tromboembólica venosa o arterial)	Coste/eficacia y relación beneficio/toxicidad
Preferencia del paciente		Experiencia con el tratamiento

pacientes de tres continentes, 11 países y 151 centros distintos, los resultados del MPACT sugieren una validez externa mayor que los del estudio de FOLFIRINOX, en el que sólo se incluyeron pacientes de 48 centros de un único país. La población de estudio del PRODIGE 4/ACCORD 11 globalmente tenía características pronósticas más favorables, ya que no había pacientes con una edad superior a 76 años, presentaban una menor elevación de la cifra de CA 19,9 y también una mediana de localizaciones metastásicas inferior. Las principales diferencias entre los dos estudios se recogen en la Tabla II.

El número de pacientes que recibieron quimioterapia en segunda línea fue superior en el estudio de FOLFIRINOX: un 47%, frente al 40%. Este dato podría modificar los resultados obtenidos en supervivencia, al considerarse actualmente que la segunda línea de tratamiento puede repercutir en la supervivencia global.

La toxicidad fue superior con el esquema de FOLFIRINOX, con una pauta de administración menos favorable al recibir una infusión continua de 5-FU y requerir la colocación de un catéter venoso central. El empleo de catéter venoso central se ha asociado en diferentes estudios a un incremento significativo del riesgo de eventos tromboembólicos venosos. El empleo de FOLFIRINOX sigue siendo un reto en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado que con frecuencia asocian desnutrición, malabsorción y mal estado general. En el momento actual sólo una minoría de pacientes son candidatos a recibir este esquema de tratamiento.

En los pacientes de Europa occidental del estudio MPACT, población similar a la incluida en el estudio PRODIGE 4/ACCORD 11, la mediana de supervivencia global alcanzó 10,7 meses, resultado que replica la supervivencia obtenida con FOLFIRINOX. En este mismo estudio el análisis de subgrupos de los pacientes con ECOG 0-1 la mediana de supervivencia global se situó en 9,7 meses. Estos resultados sugieren que en poblaciones similares los resultados en supervivencia de FOLFIRINOX y gemcitabina más nabpaclitaxel son superponibles.

En el congreso de la ASCO de 2014 se presentaron los datos del estudio del US Oncology Network, que analizaba el uso de FOLFIRINOX en comparación con las com-

binaciones de gemcitabina en un contexto de práctica asistencial (9). Los pacientes tratados con FOLFIRINOX eran más jóvenes y presentaban un performance status más favorable de forma estadísticamente significativa. FOLFIRINOX demostró ser superior a otras combinaciones de gemcitabina diferentes a nab-paclitaxel en supervivencia global con unos resultados superponibles a los observados en el estudio PRODIGE 4/ACCORD 11. Sin embargo, cuando se comparó FOLFIRINOX con gemcitabina más nab-paclitaxel la diferencia observada en supervivencia global fue mucho más reducida que la diferencia hallada en la comparación de los estudios PRODIGE 4/ACCORD 11 y MPACT, con una diferencia neta de tan sólo 1 mes. Cabe destacar que la población tratada con gemcitabina más nab-paclitaxel presentaba peores factores pronósticos globales que la población tratada con FOLFIRINOX (población más seleccionada). Como cabría esperar, cuando se comparó gemcitabina más nab-paclitaxel con otras combinaciones de gemcitabina se constató un incremento en supervivencia global, siendo superior a 3 meses.

El grupo italiano de Giordano (10) presentó los resultados de una serie retrospectiva de 120 pacientes con edad ≥ 65 años. La supervivencia global observada alcanzó 11 meses. El 35% de la población era ≥ 70 años y en este grupo de pacientes la mediana de supervivencia global fue 10 meses. El perfil de toxicidad fue similar al descrito en el estudio de registro y se puede considerar manejable en la práctica clínica habitual.

En un análisis retrospectivo canadiense se analizaron los resultados de 224 pacientes procedentes de 8 centros con cáncer de páncreas avanzado tratados con FOLFIRINOX en práctica clínica (11). La supervivencia global obtenida fue de 8,7 meses, siendo estos datos inferiores a los comunicados en el estudio PRODIGE 4/ACCORD 11. En cuanto a la toxicidad casi el 60% de los pacientes no recibieron las dosis completas de este esquema.

SECUENCIA TERAPÉUTICA

Recientemente, con la publicación de los resultados de los ensayos clínicos fase III (NAPOLI y CONKO-003),

TABLA II
DIFERENCIAS ESTUDIO ACCORD/PRODIGE Y MPACT

<i>Estudio</i>	<i>PRODIGE 4/ACCORD II FOLFIRINOX</i>	<i>MPACT Gemcitabina más nabpaclitaxel</i>
Número de pacientes	342	861
Países y continentes	Francia / 1	11 países / 3
Número de centros	48	151
Potencia estadística	80%	90%
Edad (mediana y rango)	61 años (25-76)	63 años (27-86)
Pacientes ancianos > 76 años	No	Sí
PS0	37%	16%
PS2	1%	7%
Mediana de localizaciones metastásicas	2	3
Ca19,9 elevado	++	+++
Supervivencia		
1 año	48,4%	35%
18 meses	18,6%	16%
24 meses	NR	10%
42 meses	NR	3%
Revisión centralizada de tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión	No	Sí
Valoración de respuesta por investigador	31,6%	29%
Segunda línea de quimioterapia	47%	40%
Número de horas de infusión en hospital de día y medio extrahospitalario al mes	8 horas – 92 horas (2 infusiones de 4 horas)	3 horas – 0 horas (3 infusiones de 1 hora)
Tumor en cabeza de páncreas	39%	44%
Stent biliar	16%	19%

NR: no reportado.

TABLA III
DIFERENCIAS ESTUDIO ACCORD11/PRODIGE11 Y MPACT (TOXICIDAD GRADO ≥ 3)

<i>Estudio</i>	<i>PRODIGE 4/ACCORD II FOLFIRINOX</i>	<i>MPACT Gemcitabina más nabpaclitaxel</i>
Fatiga	23,6%	17%
Diarrea	13%	6%
Neuropatía	9%	17%
Neutropenia	46%	38%
Neutropenia febril	5,4%	3%
Trombopenia	9%	13%
Uso de G-CSF	43%	26%

se ha consolidado el papel de la quimioterapia en segunda línea. Este nuevo escenario ha originado un nuevo concepto, ya manejado en otros tipos de tumores: la secuenciación terapéutica (Fig. 1). La evidencia dispo-

nible sobre la secuenciación en cáncer de páncreas por el momento es muy limitada. Sin embargo pequeños estudios retrospectivos procedentes de práctica clínica han sugerido que la secuencia terapéutica de gemcita-

TABLA IV
ESTUDIO US ONCOLOGY NETWORK, ANÁLISIS COMPARATIVO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

<i>1ª línea de quimioterapia</i>	<i>N</i>	<i>Mediana de supervivencia global</i>
FOLFIRINOX	666	11,2 meses
Gemcitabina + otro fármaco	1.567	7,0 meses
Gemcitabina + nabpaclitaxel	189	10,2 meses

bina más nabpaclitaxel en primera línea seguida de la combinación de irinotecan liposomal u oxaliplatino más 5-fluorouracilo en segunda línea podría ser la estrategia terapéutica más eficaz (12). Esta estrategia permite a los pacientes que progresan a una segunda línea y mantienen un buen estado general ser candidatos a una tercera línea en la que se incluya el esquema no empleado en la segunda. La secuencia terapéutica que incluye irinotecan liposomal tras gemcitabina más nabpaclitaxel permite aplicar un tratamiento en segunda línea libre de fármacos neurotóxicos, no empeorando e incluso favoreciendo la recuperación de la eventual neurotoxicidad ocasionada por nab-paclitaxel, y evitando una toxicidad a menudo limitante de dosis.

GUÍAS CLÍNICAS

Las principales guías internacionales recomiendan FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel como tratamiento de elección en primera línea de cáncer de páncreas metastásico con el mayor nivel de evidencia (13-15). La guía SEOM publicada en 2016 recomienda con el mismo nivel de evidencia los dos esquemas en pacientes con ECOG 0-1 y edad < 75 años (16). En diciembre de 2016 se ha publicado el consenso español GALLgo (Grupo Multidisciplinar de Expertos para el Desarrollo de un Algoritmo de Tratamiento en Cáncer de Páncreas) (17) donde se realizan recomendaciones terapéuticas en función de una nueva categorización de los pacientes. Se considera paciente candidato a quimioterapia sin limitaciones aquellos pacientes que cumplen todas estas características clínicas: ECOG 0-1, edad < 75 años, bilirrubina \leq 1,5 límite alto de la normalidad, buen estado nutricional y sin comorbilidades significativas. En este grupo de pacientes se recomienda FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel con el mismo nivel de evidencia.

CONCLUSIONES

FOLFIRINOX proporciona el mayor incremento en supervivencia global observado en un contexto de ensayo clínico, sin embargo su uso sigue siendo un reto por su toxicidad y únicamente un número limitado de pacientes son candidatos a recibir este tratamiento. La combinación

de gemcitabina más nabpaclitaxel ha demostrado unos resultados en supervivencia global similares a FOLFIRINOX cuando se aplica en la misma población de pacientes. Los datos de práctica clínica sugieren que gemcitabina más nab-paclitaxel es un esquema eficaz cuyos resultados se aproximan a los observados en el ensayo clínico de FOLFIRINOX con un perfil de toxicidad más favorable. Ambos esquemas de tratamiento se pueden considerar de elección en la población de pacientes con cáncer de páncreas avanzado con ECOG 0-1 y sin limitaciones a recibir tratamiento con quimioterapia.

Con los recientes avances en el tratamiento de primera y segunda línea se establece un nuevo concepto en cáncer de páncreas: la secuenciación. La secuencia de gemcitabina más nab-paclitaxel seguida de la combinación de irinotecan liposomal más 5-fluorouracilo es muy prometedora en términos de eficacia y toxicidad, permitiendo además la posibilidad de un eventual tratamiento en tercera línea basado en platino en pacientes altamente seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2.607-15.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2.403-13.
- 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;25:1.960-6.
- Grubbs SS, Grusenmeyer PA, Petrelli NJ, et al. Is it cost-effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer? *J Clin Oncol* 2006;24 Supl:313s.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX vs. gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1.817-25.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1.691-03.
- Oettle H. Progress in the knowledge and treatment of advanced pancreatic cancer: from benchside to bedside. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1039-47.
- Cartwright TH, Ginsburg A, Wilfong LS, et al. Use of first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: FOLFIRINOX

- versus gemcitabine-based therapy. *J Clin Oncol* 2014;32Supl:abstract 4132.
10. Giordano G, Vaccaro V, Lucchini E, et al. Nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) as first line chemotherapy (CT) in advanced pancreatic cancer (APDAC) elderly patients (pts): A "Real Life" study. *Clin Oncol* 2015;33 (suppl 3; abstr 424).
 11. Maroun J, Ko YJ, Ghafoor A, et al. A registry of realworld clinical practice on the use of FOLFIRINOX (FFX) in advanced pancreatic cancer (aPC) patients in Canada. Poster 2340 presented at the European Cancer Congress 2015 (ECCOESMO), Vienna, Austria, September 2015.
 12. Giordano G, Febbraro A, Milella M, et al. Impact of second line treatment (2lt) in advanced pancreatic cancer (APDAC) patients (pts) receiving first-line nab-paclitaxel (nab-P) + gemcitabine (G) :an Italian Multicentre "Real Life" Experience. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Abstract 4124). Poster presentation ASCO 2016 Annual Meeting, Chicago.
 13. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (Suppl 5):v56-v68).
 14. NCCN Guidelines on Pancreatic Adenocarcinoma. Versión 1.2016. Available at: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Último acceso noviembre 2016.
 15. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:2784-96.
 16. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18:1172-8.
 17. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec 19. [Epub ahead of print].

Abordaje integral del cáncer gástrico avanzado

ELENA ASENSIO MARTÍNEZ, JAVIER GALLEGO PLAZAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche

En el año 2012 se diagnosticaron casi un millón de nuevos casos de cáncer gástrico en el mundo. De estos, 140.000 casos acontecieron en Europa, con 107.000 fallecimientos consecuencia de la enfermedad. La tasa de incidencia a nivel mundial está sometida a variaciones geográficas, siendo la más alta en el este de Asia, Europa del este y en América del Sur, y la más baja en América del Norte y Europa occidental. Existe una tendencia gradual hacia una menor incidencia de cáncer gástrico en Europa occidental y América del Norte en los últimos años, siendo diferente el patrón de comportamiento de los tumores de la unión esofagogástrica (1). Pese a la reducción en incidencia en las últimas décadas, el cáncer gástrico continúa considerándose el quinto tipo de cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte provocada por cáncer en el mundo.

Lamentablemente, el diagnóstico del cáncer gástrico suele ser tardío debido a la ausencia de síntomas precoces específicos, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que condiciona pobres tasas de supervivencia a cinco años, con una supervivencia media de menos de un año en la enfermedad metastásica.

Los pacientes con cáncer gástrico irresecable o metastásico (estadio IV) debieran ser considerados tributarios de tratamiento sistémico con quimioterapia, la cual ha demostrado beneficio en términos de supervivencia y calidad de vida frente al tratamiento de soporte exclusivo (2). No obstante, aspectos tales como las comorbilidades, la funcionalidad de órganos, así como el estado físico deben ser siempre tenidos en cuenta en la toma de decisiones relativas al enfoque terapéutico.

En general, no se recomienda la resección del tumor primario en el contexto paliativo, sin embargo una pequeña proporción de pacientes con enfermedad irresecable localmente podrían ser considerados para resección en el supuesto de una buena respuesta al tratamiento sistémico (3).

El 90% de los cánceres de estómago son adenocarcinoma, y estos son subdivididos en base a hallazgos histológicos en los tipos difuso e intestinal (clasificación de Lauren). Más recientemente, estudios moleculares a gran escala han definido cuatro subtipos de cáncer gástrico; no obstante estos subtipos todavía no tienen ningún impacto en la selección del tratamiento (4).

En los pacientes con adenocarcinoma gástrico con amplificación o sobreexpresión de Her2, entre el 9 y el 36% de los casos dependiendo de la localización y el subtipo histológico, el tratamiento estándar es la asociación de cisplatino y fluoropirimidinas con trastuzumab (5). Para el resto de los casos, no existe un claro consenso relativo al esquema recomendado, alcanzándose con la mayoría de los regímenes tasas de respuesta del 35 al 45%, y una supervivencia media que excepcionalmente supera los 12 meses. La selección en estos casos de un doblete o un triplete de quimioterapia es una cuestión por resolver (Fig. 1). En el ensayo clínico randomizado V325, el esquema DCF (docetaxel, cisplatino, fluorouracilo) resultó superior a CF (cisplatino, fluorouracilo), aunque el beneficio se obtenía a costa de una elevada toxicidad, hecho que cuestiona la generalización de estos resultados a la práctica clínica y que ha provocado el desarrollo de esquemas modificados de DCF en aras de mejorar el perfil de tolerancia (6). El beneficio derivado del uso de antraciclinas también es objeto de controversia, con dos metaanálisis realizados con resultados contradictorios. Los datos más recientes disponibles, resultantes del análisis retrospectivo de la práctica clínica en nuestro entorno, orientan a la factibilidad de los tripletes con un beneficio discreto en términos de eficacia a expensas de un moderado incremento de la toxicidad (7).

En los pacientes con adecuado estado general, el tratamiento de segunda línea se ha asociado al beneficio en supervivencia y calidad de vida. Diversos estudios fase III han servido de aval para el uso en este escenario

de opciones tales como irinotecan, docetaxel y paclitaxel (1) (Fig. 1). Más recientemente, ramucirumab ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en el tratamiento de segunda línea de cáncer gástrico avanzado en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en monoterapia o asociado a paclitaxel, en los estudios REGARD y RAINBOW, frente al mejor tratamiento de soporte o frente a paclitaxel aislado, respectivamente; todo ello asociando un perfil de toxicidad en el que destacan la leucopenia, neutropenia, astenia e hipertensión arterial, de escasa trascendencia clínica (8,9). Ramucirumab es un anticuerpo plenamente humano Ig1 que se une al epítipo de unión de VEGF del dominio extracelular del receptor tipo 2 del VEGF (VEGFR-2), bloqueando así la unión de sus ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D de forma muy potente, y consecuentemente inhibiendo la cascada de señalización implicada en la angiogénesis tumoral, incluyendo los procesos de permeabilidad vascular, proliferación, migración, y supervivencia de las células endoteliales humanas (Fig. 2). Consecuentemente a lo anteriormente expuesto, ramucirumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad

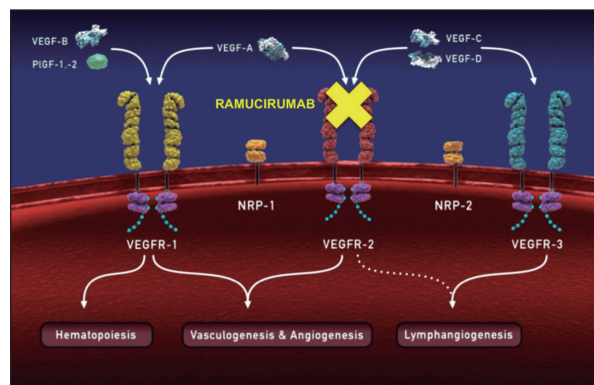


Fig. 2. Mecanismo de acción de ramucirumab.

tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina. Ramucirumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado (Fig. 1). Por otra parte, no existe evidencia clara que justifique el tratamiento sistémico más allá de la segunda línea.

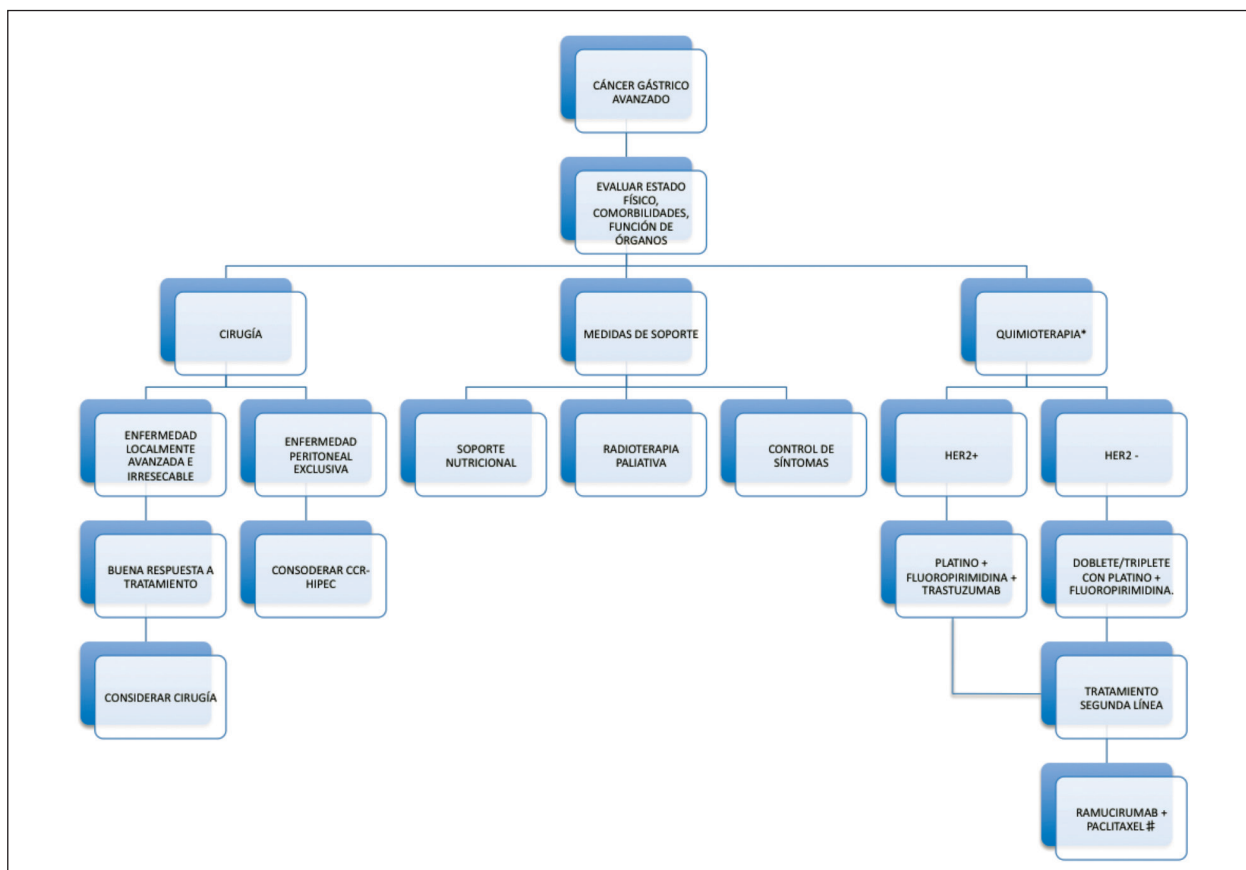


Fig. 1. Aspectos a considerar en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. CCR: cirugía de citorreducción; HIPEC: hipertermia y quimioterapia intraperitoneal.

Merecen consideración particular opciones tales como el uso de la cirugía peritoneal asociada a la hipertermia y quimioterapia intraperitoneal (HIPEC) en casos seleccionados; la radioterapia hipofraccionada con carácter paliativo ante tumor primario sintomático; el tratamiento, cada vez más frecuente, de pacientes de edad avanzada y las medidas de soporte encaminadas a mejorar la calidad de vida y la expectativa de resultados del tratamiento específico (Fig.1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(5):v38-49.
2. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004064.
3. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non curative factor (REGATTA): a phase III, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309-18.
4. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513:202-09.
5. Bang YJ, 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. *Lancet* 2010;376:687-97.
6. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
7. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez-Lorenzo M, et al. On the Effect of Triplet or Doublet Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Results from a National Cancer Registry. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(11):1379-88.
8. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
9. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.

Tumores neuroendocrinos: impacto de lanreótida en la supervivencia de la enfermedad estable y progresiva

JAUME CAPDEVILA CASTILLÓN

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Los análogos de la somatostatina (SSAs) juegan un rol fundamental en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos (TNEs) gastroenteropancreáticos y son el tratamiento de elección en los tumores con secreción hormonal. Los SSAs tienen múltiples efectos sobre el sistema digestivo incluyendo la inhibición de la liberación hormonal pancreática e intestinal (insulina, glucagón, somatostatina, gastrina, secretina, péptido intestinal vasoactivo...), la reducción de la motilidad intestinal y del transporte, la reducción del flujo sanguíneo visceral y la inhibición del crecimiento y la diferenciación tisular. Los SSAs ejercen su función a través de los receptores de la somatostatina (SST1-5) presentes en la membrana celular. Los SSAs median su función antitumoral a través de mecanismos directos, con la activación de los receptores y la inhibición del ciclo celular, y mecanismos indirectos a través de la inhibición de la liberación de factores de crecimiento, modulación del sistema inmune, inducción de la apoptosis e inhibición de la angiogénesis.

El efecto antiproliferativo de los SSAs ha sido sugerido durante años a través de estudios retrospectivos heterogéneos, pero con una consistencia entre ellos destacable. No es hasta 2009 que se publican los primeros resultados del primer estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con TNEs de origen en intestino delgado que demuestran que octreótide LAR incrementa significativamente el tiempo a la progresión comparado con placebo, tanto en tumores funcionantes como no funcionantes (14,3 vs. 6 meses, HR: 0,34, $p = 0,000072$) (1). El estudio PROMID supuso la primera evidencia prospectiva del efecto antitumoral de los SSAs, pero muchas dudas quedaron por resolver. El estudio se limitó a incluir pacientes con tumores del "midgut", con $Ki67 < 2\%$, evaluando el beneficio en tiempo a la progresión por criterios WHO, y sin conocer el estatus de progresión previo al inicio del tratamiento. Dada la peculiaridad de los TNEs y su

historia natural, a menudo lentamente evolutiva, puso en duda la necesidad del tratamiento inicial con SSAs a todos los pacientes, independientemente del estatus de progresión radiológica medido por criterios más actuales, como los RECIST.

Parte de estas dudas se resolvieron con la publicación de los resultados del estudio CLARINET. Este estudio clínico fase III evalúa la eficacia de lanreótida autogel 120 mg cada 28 días comparado con placebo en pacientes con TNEs enteropancreáticos avanzados, no funcionantes. El estudio tiene varias peculiaridades que merecen comentarse con detalle y que permiten resolver gran parte de las dudas del tratamiento con SSAs en esta población de pacientes. Como recordatorio, el estudio CLARINET demuestra que lanreótida incrementa la tasa de supervivencia libre de progresión a dos años (65% vs. 33%) e incrementa de forma significativa la mediana de supervivencia libre de progresión (18 meses para placebo y no alcanzada para el brazo de lanreótida, HR: 0,47, $p < 0,001$) (2) (Fig. 1).

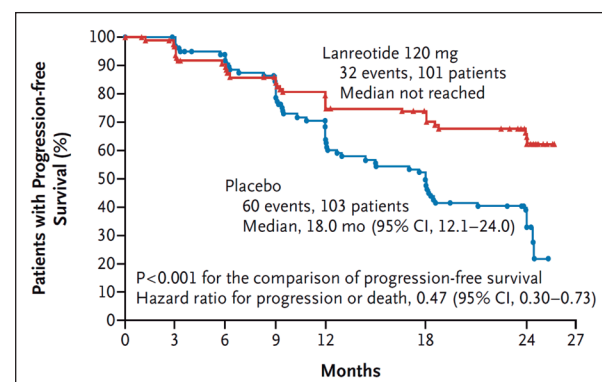


Fig. 1. Curvas de supervivencia libre de progresión del estudio CLARINET (2).

En cuanto a los puntos clave del estudio CLARINET, cabe destacar que se incluyeron pacientes con TNEs de origen gastrointestinal y pancreático (45%), con un Ki67 hasta del 10% por revisión centralizada. El estudio demostró que lanreótida es capaz de controlar el crecimiento tumoral en todo el grupo de pacientes, incluidos los tres subgrupos principales en los que se realizó el análisis de SLP: intestinal vs pancreático, grado 1 vs. grado 2 (hasta Ki67 del 10%), y alta vs. baja carga tumoral hepática (definida como < 0 o $> 25\%$ del volumen hepático con afectación tumoral).

Uno de las discusiones más importantes tras el diagnóstico inicial de un TNE grado 1/2 es cuándo empezar el tratamiento. Al tratarse de una enfermedad lentamente evolutiva en la mayoría de casos, la estrategia de seguimiento activo sin tratamiento o *watch & wait* sigue estando presente en las guías internacionales. El estudio CLARINET estaba diseñado para incluir un periodo de selección de pacientes de entre 3-6 meses, desde que el paciente firmaba el consentimiento informado hasta que era aleatorizado. El motivo de este periodo de seguimiento activo sin tratamiento fue el de definir el estatus de progresión radiológica por criterios RECIST antes del inicio del tratamiento, y con evaluación radiológica centralizada. Con esta estrategia, se confirmó que el 96% de pacientes estaban en enfermedad estable por dichos criterios antes de la aleatorización. Por lo tanto, el estudio CLARINET demostró que lanreótida es capaz de reducir el riesgo de progresión tumoral en pacientes con enfermedad estable, siendo la primera vez en la historia que se demuestra la efectividad de una terapia en esta situación y con un control centralizado de la evolución radiológica tumoral. Tanto por la historia natural de la enfermedad como por el diseño del estudio, que obligaba a un cruzamiento del brazo placebo al brazo de tratamiento con lanreótida para todos los pacientes que a los 2 años de iniciado el estudio no estuvieran

en progresión tumoral, no se observaron diferencias en supervivencia global.

Con mayor seguimiento y ya en el estudio de extensión, se llegó a la mediana de SLP en el brazo de tratamiento con lanreótida, que fue de 32,8 meses (3). En la misma publicación se detallan los resultados de los pacientes que realizaron entrecruzamiento al brazo de lanreótida tras progresión radiológica confirmada centralmente a placebo. En estos pacientes en progresión por RECIST, la mediana de SLP fue de 14 meses, muy similar a los datos reportados por el resto de estudios fase III en TNEs con distintas terapias dirigidas, que oscilan entre 11 y 16,4 meses (4-7).

Finalmente, la valoración del ratio de progresión en tumores de lento crecimiento como los TNEs es de vital importancia. El concepto de enfermedad estable a los 3 o 6 meses por criterios RECIST en un paciente con un TNE puede generar una mala interpretación, al tratarse de tumores con crecimiento real, pero inferior al 20% necesario por RECIST para catalogarlo de enfermedad progresiva. La implementación en distintos escenarios del *tumor growth rate*, TGR (porcentaje de variación del volumen tumoral por mes), está permitiendo evaluar la dinámica tumoral de forma distinta a la información que ofrecen los criterios RECIST. Basándose en los datos de los pacientes del estudio CLARINET durante el período de selección, se determinó el TGR de ambos brazos entre el 3,3 y 4,4 % ($p = 0,46$), que se modificaba durante los primeros 3 meses de tratamiento a 1,2% en el brazo de lanreótida y 4,1 en el de placebo ($p = 0,008$), y se mantenía la diferencia significativa en las visitas sucesivas (8). La determinación del TGR no solo permite valorar la eficacia del tratamiento de forma más precisa y precoz, si no que ofrece una información del crecimiento tumoral basal, demostrando que en la mayoría de pacientes existe un crecimiento real del tumor dentro del concepto de enfermedad estable por RECIST.

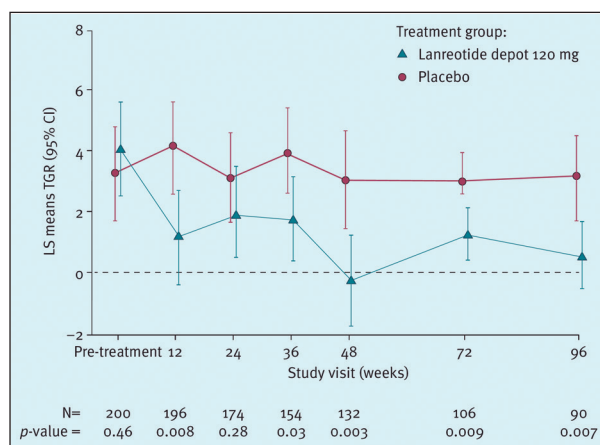


Fig. 2. Gráfica del tumor growth rate, TGR, en los pacientes incluidos en el estudio CLARINET (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
2. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.
3. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocrine-Related Cancer* 2016;23(3):191-9.
4. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.
5. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a rando-

- mised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968-77.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
 7. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808):2005-12.
 8. Caplin ME, Pavel ME, Ruzniewski P, et al. Exploratory analysis of tumor growth rate (TGR) with lanreotide depot/autogel (LAN) in patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs) from the CLARINET study. *J Clin Oncol* 2016;34:abstr 4096.

Inhibición de la angiogénesis en tumores neuroendocrinos pancreáticos

CARLOS LÓPEZ LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

A día de hoy es bien conocido el hecho de que los tumores neuroendocrinos (TNEs) se caracterizan por presentar una sobreactivación del proceso de angiogénesis y, en consecuencia, una importante red vascular. Así por ejemplo, la densidad de microvasos presente en este tipo de tumores es entre diez y veinte veces mayor que en otro tipo de neoplasias malignas o carcinomas. Este hecho es especialmente predominante en aquellos TNEs de bajo grado o bien diferenciados, siendo en contraposición menos llamativo en los casos con tumores de alto grado. Además, al contrario de lo que habitualmente sucede en otro tipo de neoplasias, este hallazgo está asociado con un mejor pronóstico y evolución de los pacientes. Este fenómeno, principalmente corroborado para tumores neuroendocrinos de origen pancreático (pTNEs), se conoce como la paradoja de los TNEs (1).

Esta característica, típica de tumores vasculo-dependientes, supone un importante racional para el empleo de tratamientos con actividad antiangiogénica en esta población de pacientes con pTNEs.

ANTIANGIOGÉNICOS EN PNETS

Han sido varios los compuestos con acción antiangiogénica, directa o indirecta, que se han ensayado en

este tipo de pacientes. Así combinaciones con talidomida, bevacizumab, sorafenib o pazopanib, asociados en ocasiones a quimioterapia, han obtenido tasas de respuesta (TR) entre el 10 - 45% en enfermos con pNETs avanzados dentro de algunos protocolos de ensayo fase II (1-5) (Tabla I).

Dentro de los agentes con acción antiangiogénica directa, a día de hoy únicamente el sunitinib ha logrado alcanzar un beneficio clínico significativo para este tipo de enfermos en un ensayo clínico fase III (1). En este protocolo, 171 enfermos con pTNEs bien o moderadamente diferenciados (G1/G2) avanzados en progresión fueron aleatorizados a recibir sunitinib 37,5 mg/24 horas en pauta continua o placebo. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en términos de TR (9 vs. 0%) y supervivencia libre de progresión (SLP) (11,4 vs. 5,5 meses) a favor de la rama experimental. (Fig.1) Los resultados de supervivencia global (SG) recientemente actualizados arrojan, a pesar de existir un 69% de entrecruzamiento entre ambos brazos, una ventaja de casi 10 meses a favor de la rama tratada inicialmente con el sunitinib (38,6 vs. 29,1 meses) que no logra, eso sí, alcanzar la significación estadística (1).

El otro fármaco actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con pTNEs G1/G2 avanzados en base a los resultados favorables en términos de SLP (11

TABLA I

Referencia	Tratamiento	TR (%)	SLP (meses)
Kulke MH y cols. (2)	Talidomida / TMZ	45	13,5
Chang JA y cols. (3)	Beva / TMZ	33	11
Kunz PL y cols. (4)	FOLFOX / Bev	42	21
Hobday TJ y cols. (5)	Sorafenib	10	---
Grande E y cols. (6)	Pazopanib	10	9.5

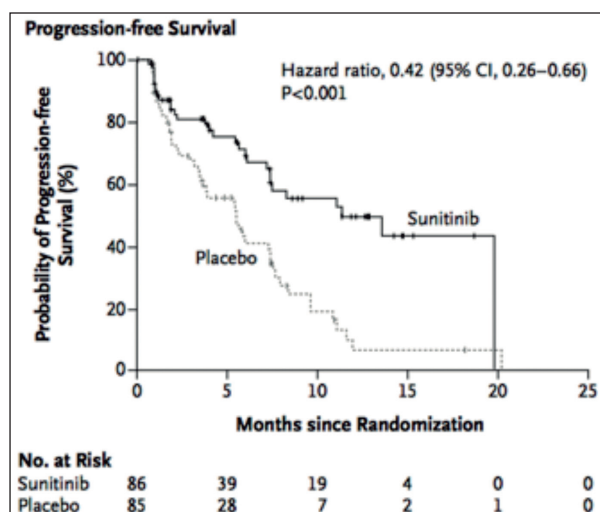


Fig. 1. Tomada de raymond e y cols. (7).

vs. 4,6 meses) también obtenidos en un protocolo fase III de similar diseño, el everólimus, es principalmente un inhibidor de la proteína intracelular mTOR (1) (Fig. 2). Sin embargo, mediante la interferencia que el compuesto logra en la vía de señalización intracelular PI3K/AKT/mTOR, se alcanza también de forma indirecta entre otras una acción “antiangiogénica” que podría justificar al menos en parte la actividad antitumoral de esta droga (1).

RESISTENCIA A TRATAMIENTOS ANTIANGIOGÉNICOS

Aunque inicialmente se propuso la teoría de que las terapias antiangiogénicas no eran capaces de generar resistencias por ser su diana la célula endotelial y no el tumor en sí, en la práctica clínica se ha constatado el hecho de que tras alcanzarse una respuesta inicial, más tarde o más temprano siempre acontece una progresión tumoral generalmente asociada a un fenómeno de escape al bloqueo de la angiogénesis. Así hoy ya se sabe que la

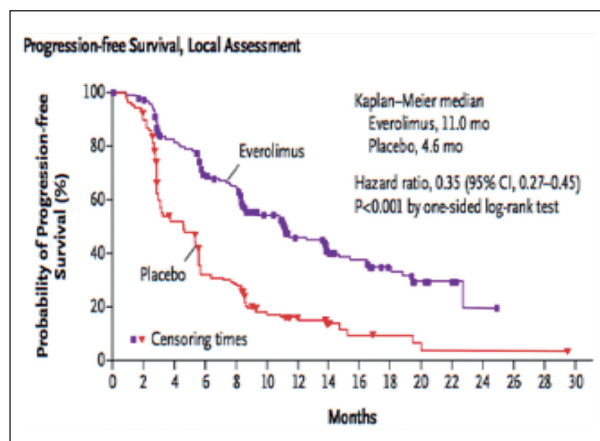


Fig. 2. Tomada de yao jc y cols. (9).

inhibición sostenida de factores proangiogénicos como el VEGF produce un ambiente de hipoxia que a su vez dará lugar a una importante y progresiva estimulación de la secreción de múltiples moléculas activadoras de la angiogénesis (VEGFs, FGFs, angiopoyetina...) (2). Este evento podría probablemente explicar las conocidas como resistencias adquiridas a la terapia con fármacos antiangiogénicos en los pacientes con pTNEs.

En base a lo anteriormente expuesto actualmente se están ya testando en este contexto clínico múltiples fármacos o combinaciones capaces de bloquear simultáneamente varias de estas moléculas con la esperanza de poder vencer así dichas resistencias y mantener de esa forma la respuesta obtenida con este tipo de terapias (2).

Por otra parte es importante tener en cuenta el hecho de que no todos los pacientes con pTNEs responden al tratamiento con antiangiogénicos (resistencias primarias o intrínsecas).

En este sentido sería sin duda muy interesante, con vistas a intentar optimizar los resultados obtenidos, poder identificar biomarcadores fiables que ayudasen tanto a seleccionar a aquellos enfermos especialmente sensibles a estos fármacos antiangiogénicos como a poder anticiparse precozmente a los fenómenos de escape al bloqueo ejercido por estas terapias mencionados previamente.

Por último, es ciertamente provocador el hecho observado por algunos grupos de investigadores en el modelo animal de angiogénesis RIP-Tag-2 de que varios de los mecanismos responsables de la generación de esta resistencia son reversibles una vez que se para el tratamiento antiangiogénico. Esto significaría que estos fenómenos de teórica resistencia adquirida, en principio irreversibles, supondrían en realidad una adaptación a dicha terapia antiangiogénica que quizás podría ser revertida con un cambio temporal hacia otro tipo de fármacos con diferente mecanismo de acción (2). Esta podría ser también una potencial justificación para las respuestas tumorales observadas en algunas experiencias clínicas recientemente publicadas de pacientes con otras neoplasias malignas también sensibles a estas terapias antiangiogénicas como el carcinoma renal, mediante estrategias de retratamiento con sunitinib tras una temporada libre de exposición a este compuesto, que tal vez sean extrapolables a enfermos con pTNEs. (5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Couvelard A, O'Toole D, Turley H, et al. Microvascular density and hypoxia-inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumours: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumour progression. *Br J Cancer* 2005;92(1):94-101.
2. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(3):401-6.
3. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2963-8.

4. Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L, et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. *Pancreas* 2016;45(10):1394-400.
5. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007;25:18s, suppl; abstr 4504.
6. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol* 2015;26(9):1987-93.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
8. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Updated Progression-Free Survival and Final Overall Survival From a Phase III Randomized Study. *Ann Oncol* 2016;10.
9. Yao JC, Shah MH, Ito T, 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.
10. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Front Mol Neurosci* 2011;2;4:51.
11. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(8):592-603.
12. Castellano D, Capdevila J, Sastre J, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer* 2013;49(18):3780-7.
13. Teulé A, Casanovas O. Relevance of angiogenesis in neuroendocrine tumors. *Target Oncol.* 2012;7(2):93-8.
14. Oudard S, Geoffrois L, Guillot A, et al. Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma-Results of the REchallenge with SUnitinib in METastatic RCC (RESUME) Study. *Eur J Cancer* 2016;62:28-35.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. ZYIGA 250 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido contiene 189 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 (15,9 mm de longitud x 9,5 mm de ancho), grabados con AA250 en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** ZYIGA está indicada con prednisona o prednisolona para: • el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean sintomáticos 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). • 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.** Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado. **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 "Forma de administración" más adelante). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones 4.5 y 5.2). ZYIGA 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 hormona liberadora de hormona luteinizante (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. En los pacientes con hipotensión preexistente o en aquellos que desarrollan hipotensión durante el tratamiento con ZYIGA, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM. En cuanto a los pacientes con presentes toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipotensión, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ZYIGA 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 ZYIGA, 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 las pruebas 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 LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única 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 hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ZYIGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZYIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 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.** El uso de ZYIGA en la población pediátrica no es relevante. **Forma de administración.** ZYIGA se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar por la menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por la menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. **4.3. 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, hipotensión, hipotensión y retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides.** ZYIGA 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 corticoesteroide 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. ZYIGA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con ZYIGA 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 otras 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 cardiopatia isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con ZYIGA, 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 ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipotensión asociada al tratamiento con ZYIGA. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento 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 LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas 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 LSN) 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 sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ZYIGA 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 ZYIGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZYIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal (ver sección 4.8). Retirada de corticosteroides 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 ZYIGA después de retirar los corticosteroides, 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 ven sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides 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 ZYIGA en combinación con un glucocorticóide puede aumentar este efecto. **Uso previo de ketoconazol.** En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta. **Hiperlipemia.** El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperlipemia, 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 ZYIGA 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 Lapp 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 distorsión sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con ZYIGA. Efectos sobre el músculo esquelético. Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con ZYIGA. 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 ZYIGA. 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 abiraterona, 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 otros formas de interacción.** Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona. La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver secciones 4.2 y 5.2). **Interacciones con otros medicamentos.** Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretreatados 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 AUC₀₋₂₄ plasmática media de abiraterona se redujo un 55%. Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, 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 farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona. Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos. Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. 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 aproximadamente 2,9 veces. El AUC₀₋₂₄ del dextrofano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%. Se recomienda precaución cuando se administre 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, oxetolona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada una cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina ZYIGA con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8, cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho. **In vitro**, los metabolitos principales sulfato de abiraterona y N-óxido de sulfato de abiraterona demostraron que inhiben la absorción hepática del transportador OATP1B1 y como consecuencia esto puede aumentar las concentraciones de medicamentos eliminados por el OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador. **Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre ZYIGA con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsades de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. **Uso con Espironolactona.** Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ZYIGA (ver sección 5.1). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de ZYIGA 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 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.** ZYIGA no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.3 y 5.3). **Lactancia.** ZYIGA no está indicado en mujeres. **Fertilidad.** La abiraterona afecta 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 ZYIGA 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. ZYIGA 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona, se observó hipotensión 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 corticoesteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ZYIGA 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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	
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
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 no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raros: alveolitis alérgica*
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepato biliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa raros: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
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 e complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

*La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, distorsión ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección. **Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica. *Notificaciones espontáneas precedentes de la experiencia postcomercialización.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron los 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**

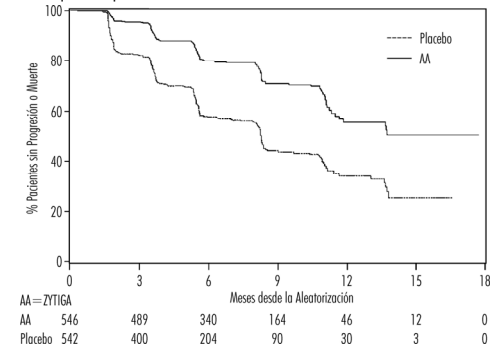
reacciones adversas. **Reacciones cardiovasculares.** En ambos ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a 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 cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con acetato de abiraterona 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, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST $> 5 \times$ LSN o incremento de bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN) en aproximadamente el 4% de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, 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 $> 5 \times$ LSN, o la bilirrubina se elevó $> 3 \times$ LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. 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 del tratamiento, 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 ó 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con acetato de abiraterona. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metastásis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). 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 acetato de abiraterona 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 $\geq 2,5 \times$ LSN en ausencia de metastásis hepáticas y $> 5 \times$ LSN en presencia de metastásis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metastásis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST $\geq 2,5 \times$ LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos 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 reanuda en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST $> 20 \times$ 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 continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechos 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 ZYIGA 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 arritmias, 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 farmacológico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02B03. **Mecanismo de acción.** El acetato de abiraterona (ZYIGA) se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17α -hidroxilasa/C₁₇-20-liso (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 17α -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 ZYIGA reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía). Efectos farmacodinámicos. ZYIGA reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con sola androgeno de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El 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 acetato de abiraterona, 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 docetaxel; mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró ZYIGA 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 y 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 permitieron un beneficio clínico. Por lo tanto, en ambos estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio. En ambos ensayos, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA. 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 asintomática 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 ZYIGA más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona. El número de pacientes tratados con ZYIGA por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 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 metastásis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metastásis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metastásis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metastásis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLR). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en ≥ 1 punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basada 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 (SLR) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, 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 SLR se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica. En el momento del análisis previsto de la SLR había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con ZYIGA y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLR 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 ZYIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLR)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLR en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,6; 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 ó 1). **Un hazard ratio < 1 favorece a ZYIGA.

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



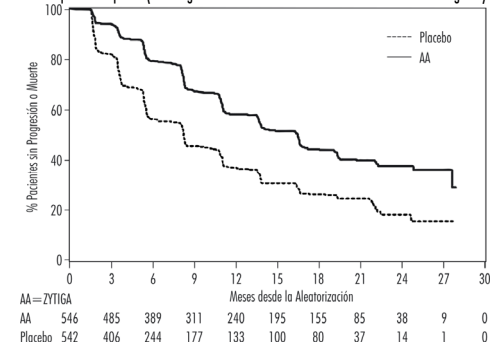
No obstante, se continuó con la recogida de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 3 y en la Figura 2 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento. Seiscientos setenta y seis (607) sujetos mostraron 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)



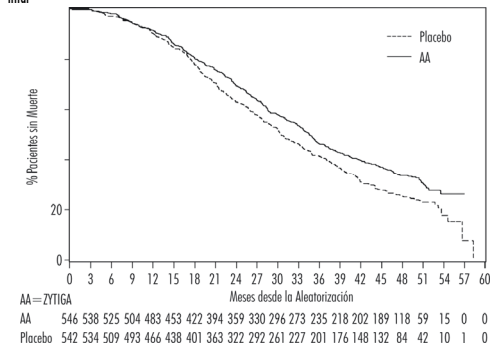
Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les otorgó el tratamiento con ZYTIGA. La supervivencia global fue más prolongada con ZYTIGA que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25% (HR=0,752; IC del 95%: [0,606; 0,934], p=0,0097), pero la SG aún no presentaba madurez y los resultados intermedios no alcanzaron los límites preespecificados para la significación estadística (ver Tabla 4). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia. Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con ZYTIGA con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806; IC del 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (ZYTIGA 34,7 meses; placebo 30,3 meses) (ver Tabla 4 y Figura 3). Esta mejora se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron ZYTIGA como terapia posterior.

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)
Análisis intermedio de la supervivencia		
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)	
Análisis final de la supervivencia		
Muertes (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=No Estimado. *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, análisis final



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 asociado al cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR=0,721; IC del 95%: [0,614; 0,846], 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 ≥ 1 punto: La mediana del tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en ≥ 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 considere 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 esta quimioterapia 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 cetuximab 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 y con un 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 metastásis hepáticas. En un análisis previo realizado demostró 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).

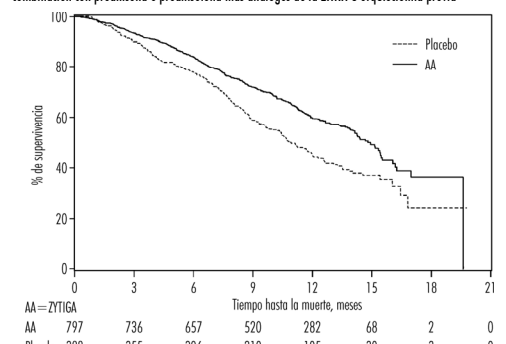
Tabla 5: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	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%) [§]	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%) [§]	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 PSA y radiológica). §El 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	AA	Placebo	HR	(IC del 95%)	N	
Todos los sujetos	1000S	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195	
	ECOG basal	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)	526	
Nº de esquemas previos de quimioterapia	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833	
	2	14	10,5	0,74	(0,55; 0,99)	362	
Tipo de progresión	PSA solo	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363	
	Radiológica	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832	
Enfermedad visceral en el momento de la inclusión	Sí	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 mejora 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 necesarios 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 $\geq 50\%$ 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 pa-

cientes 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 las últimas 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 ≥ 4 y con al menos una 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 $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea. Población pediátrica. La Agencia Europea del Medicamento ha emitido 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). Absorción. 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 las comidas, 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 lo 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 radioactividad circulante (aproximadamente el 92%) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, 2 metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43% de la radioactividad 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). 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. En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 4.4). Acetato de abiraterona 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). 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, las glándulas suprarrenales, 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 ratos 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 ratona, el 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 los estudios en humanos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en ratón, 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 ratón. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratos hembras. El principio activo, abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Celulosa microcristalina. Croscarmellose sódica. Lactosa monohidratada. Estearato 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. No requiere condiciones especiales de conservación. 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. Precio industrial notificado: PVL: 3.400,00 €; PVP: 3.455,91 €; PVP IVA: 3.594,15 €. Condiciones de conservación y dispensación. Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Debido a su mecanismo de acción, este medicamento puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipularlo 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. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático (ver sección 5.3). 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. Fecha de la última renovación: 26 Mayo 2016. 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 11/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-Specific Antigen and Gleason Score

Kurt Miller,¹ Joan Carles,² Jürgen E. Gschwend,³ Hendrik Van Poppel,⁴ Joris Diels,⁵ Sabine D. Brookman-May,⁶
¹Department of Urology, Charité Berlin, Berlin, Germany; ²Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ³Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Janssen EMEA, HEIMAR, Beersse, Belgium; ⁶Department of Urology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany; ⁷Janssen Research & Development, Neuss, Germany

Department of Urology, Charité Berlin, Berlin, Germany; ²Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ³Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Janssen EMEA, HEIMAR, Beersse, Belgium; ⁶Department of Urology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany; ⁷Janssen Research & Development, Neuss, Germany

INTRODUCTION

- While several demographic, clinical and laboratory variables have demonstrated prognostic significance in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), no predictive factors have been validated to support clinical decision-making in this setting.¹
- In the randomised phase 3 COU-AA-302 study (NCT00887198) abiraterone acetate (AA) + prednisone (P) significantly prolonged median overall survival (OS) and radiographic progression-free survival (rPFS) compared with P alone in 1088 chemotherapy-naïve men with asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC.^{2,3}
- All subjects receiving AA + P experienced clinical benefit, and AA + P demonstrated consistent efficacy across predefined subgroups stratified according to individual clinical variables.^{2,4}
- Based on this initial information on predefined subgroups, a post hoc analysis of the COU-AA-302 study was performed to:
 - Identify a subgroup of subjects who derive greater clinical benefit from AA+P treatment vs P alone.
 - Describe the prostate cancer-related parameters identified at initiation of therapy to inform further clinical decisions.

METHODS

- The analysis utilised the final dataset from the COU-AA-302 study (median follow-up: 49.2 months).^{2,3}
- As a first step, baseline demographic, clinical and laboratory parameters were analysed for association with OS in the overall study population using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models.
- Prostate cancer-associated parameters with an independent prognostic impact on OS were then assessed for their potential treatment-predictive relevance. For this purpose, identified parameters were combined and the COU-AA-302 study population was stratified based on these factors. The treatment effect of AA + P vs P alone was then analysed within each group.
- The end points OS, rPFS, time to chemotherapy use, time to opiate use and time on treatment were estimated using the Kaplan-Meier method and analysed by Cox proportional hazards regression.

RESULTS

- Univariate and Multivariate Analyses of OS**
- The univariate analysis identified a number of significant variables (Table 1).
- In the multivariate analysis for OS the following parameters had an independent impact: pain (assessed by the Brief Pain Inventory Short Form [BPI-SF] score), prostate-specific antigen (PSA), Gleason score, haemoglobin, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) and age (Table 1).

RESULTS (continued)

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Pain by BPI-SF score: ≥ 3 vs 0-1	1.65 (1.40-1.94)	<0.0001	1.30 (1.01-1.53)	0.0023
PSA, ng/mL (log)	1.27 (1.20-1.33)	<0.0001	1.16 (1.01-1.22)	<0.0001
ECOG PS ≥ 0	1.36 (1.16-1.60)	0.0002	1.17 (0.98-1.39)	0.0798
Gleason score ≤ 8 vs ≥ 8	0.81 (0.71-0.94)	0.0062	0.78 (0.68-0.91)	0.0002
Haemoglobin, g/dL	0.82 (0.77-0.87)	<0.0001	0.92 (0.88-0.98)	0.0064
LDH, IU/L (log)	4.54 (4.41-4.69)	<0.0001	2.37 (1.73-3.24)	<0.0001
ALP, IU/L (log)	1.82 (1.63-2.02)	<0.0001	1.34 (1.19-1.52)	<0.0001
Age, years	1.02 (1.01-1.03)	0.0006	1.01 (1.00-1.02)	0.0074

ALP, alkaline phosphatase; BPI-SF, Brief Pain Inventory Short Form; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase; OS, overall survival; PSA, prostate-specific antigen.

Stratified Analysis

- Those parameters that were both prostate cancer-related and had a significant independent prognostic impact on OS in the multivariate analysis were evaluated for potential predictive relevance for the efficacy of AA + P.
 - These parameters comprised PSA, Gleason score and pain (BPI-SF).
- These parameters were used to stratify subjects into 2 groups:
 - Group 1: asymptomatic/no pain (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL and Gleason score ≤ 8 .
 - Group 2: any of the following – mildly symptomatic mild pain (BPI-SF ≥ 2), PSA ≥ 80 ng/mL or Gleason score ≥ 8 .
- 124/546 subjects (23%) in the AA + P arm and 140/542 (26%) in the P arm were included in Group 1, while 422/546 (77%) and 402/542 (74%), respectively, were included in Group 2.
- Baseline characteristics for the 2 groups are shown in Table 2.

Table 2. Baseline Characteristics of Subjects in Group 1 and Group 2

Characteristic	Group 1 (n=244)	Group 2 (n=824)	p value
BPI-SF score 0-1, %	100.0	54.9	<0.0001
Median PSA, ng/mL	24.1	58.5	<0.0001
Gleason score ≥ 8 , %	0	62.7	<0.0001
ECOG PS 1, %	82.6	73.3	0.0023
Median haemoglobin, g/dL	13.3	13.0	<0.0001
Median LDH, IU/L	180	187	0.007
Median ALP, IU/L	79	97	<0.0001
Median age, years	70	71	0.594

ALP, alkaline phosphatase; BPI-SF, Brief Pain Inventory Short Form; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; PSA, prostate-specific antigen.

- In both Group 1 and Group 2, treatment with AA + P significantly prolonged OS, rPFS, time to chemotherapy use, time to opiate use and time on treatment compared with P alone (Figure 1, Table 3).
- The relative treatment effect of AA + P versus P was greater for Group 1 than Group 2 for the following clinically important end points:
 - OS (HR: 0.61 vs 0.84)
 - rPFS (HR: 0.41 vs 0.59)
 - Time to chemotherapy use (HR: 0.64 vs 0.71).

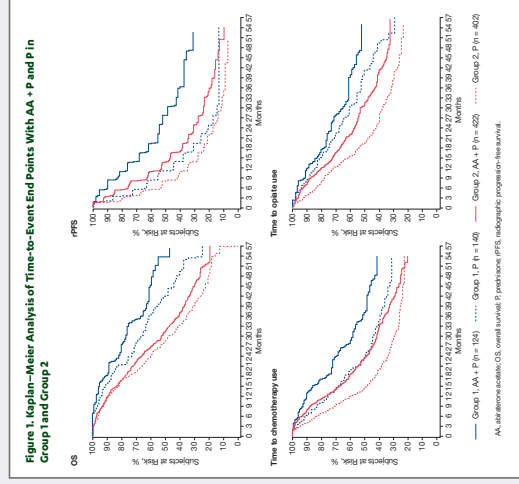


Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of Time-to-Event End Points With AA + P and P in Group 1 and Group 2

Table 3. Analysis of Time-to-Event End Points With AA + P Versus P Within Group 1 and Group 2

Characteristic	Group 1		Group 2	
	AA + P (n=124)	P (n=140)	AA + P (n=422)	P (n=402)
OS				
Median, months	53.6	41.8	31.2	28.4
HR (95% CI)	0.61 (0.43-0.87)	0.84 (0.72-0.99)	0.59 (0.50-0.70)	0.82 (0.72-0.93)
p value	0.0005	0.0001	<0.0001	0.0001
rPFS				
Median, months	27.6	11.1	13.7	8.2
HR (95% CI)	0.41 (0.30-0.57)	0.59 (0.48-0.73)	0.41 (0.31-0.54)	0.72 (0.64-0.83)
p value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Time to chemotherapy use				
Median, months	37.0	24.3	23.3	14.5
HR (95% CI)	0.64 (0.48-0.89)	0.73 (0.64-0.83)	0.64 (0.48-0.89)	0.71 (0.64-0.83)
p value	0.0073	0.0001	0.0001	0.0001
Time to opiate use				
Median, months	NR	41.0	30.5	19.3
HR (95% CI)	NR	0.69 (0.48-0.99)	0.70 (0.59-0.84)	0.61 (0.48-0.78)
p value	NR	0.0409	0.0001	0.0001
Time on treatment				
Median, months	20.4	11.2	12.3	7.2
HR (95% CI)	0.41 (0.31-0.54)	0.59 (0.48-0.73)	0.44 (0.44-0.62)	0.72 (0.64-0.83)
p value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

AA, abiraterone acetate; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

Limitations

- In a previously published analysis, Gleason score alone (≤ 8 vs ≥ 8) was shown not to significantly predict benefit from AA + P versus P. In addition, Gleason score has several limitations as a predictive/prognostic variable, including the potential for histological changes between initial diagnostic assessment and treatment for mCRPC, dependency on specimen type (biopsy vs radical prostatectomy), assessment variations related to implementation of the 2005 International Society of Urological Pathology Modified Gleason system, and limited inter- and intra-observer reliability.^{6,8}
- Taking into account these previous analyses and limitations of Gleason score assessment, we might assume that the greater benefit observed with AA + P in Group 1 may be more closely related to low baseline PSA and prostate cancer-related pain than to Gleason score.

CONCLUSIONS

- This ad hoc analysis of COU-AA-302 revealed that both subject groups, regardless of pain, PSA value and Gleason score, achieved significantly improved outcomes with AA + P versus P, including OS and secondary study endpoints.
- The results from this multifactorial analysis support earlier findings showing that initial diagnostic Gleason score in patients with mCRPC should not be considered in the decision to treat with AA + P, since patients in both groups benefit from treatment.
- Chemotherapy-naïve mCRPC subjects who had no or minimal prostate cancer-related pain, PSA < 80 ng/mL and Gleason score ≤ 8 at primary diagnosis derived greater benefit from AA + P versus P (OS HR 0.61 vs 0.84 in Groups 1 and 2, respectively).
- Finally, these results suggest that initiation of AA + P at a time point when patients do not have significant pain or pronounced PSA elevation may be associated with greater clinical benefits. Further prospective investigation is required to validate the findings of this hypothesis-generating analysis.

REFERENCES

- Ahze A, et al. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15:649-666.
- Ryan CJ, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.
- Ryan CJ, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:152-160.
- Ryan CJ, et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 29 May - 2 June 2015, Chicago, IL, USA. Abstract No. 3047.
- Traskin R, et al. *Ann Oncol*. 2015;26:184-192.
- Traskin R, et al. *Ann Oncol*. 2015;26:184-192.
- Brookman-May S, et al. *Urology*. 2012;80:97-103.
- Mela J, et al. *Histopathology*. 2005;48:444-454.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study and the analyses presented here were funded by Janssen Research & Development, formerly Ortho Biotech Oncology Research & Development, unit of Cellego Biotechnology. Writing assistance was provided by PAREXEL, and was funded by Janssen EMEA.

© 2016 Janssen Research & Development, a division of Janssen Pharmaceutica NV. All rights reserved. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly.



MANTENERSE ACTIVO IMPORTA



SEE THE
DIFFERENCE

ANÁLISIS POST-HOC DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS DEL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU-AA-302^{¶1}



EN CPRCm*
Zytiga[®]
acetato de abiraterona

Tiempo para la vida

53,6 meses^{#1}

Mediana de Supervivencia Global

GRUPO 1: Pacientes con CPRCm* en tratamiento con Zytiga[®] + prednisona asintomáticos/sin dolor (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL y puntuación Gleason < 8.¹ Información completa en el póster disponible en páginas anteriores de esta revista.

[¶] En el ANÁLISIS POST-HOC DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS DEL ESTUDIO FINAL COU-AA-302 con una mediana de seguimiento de 49,2 meses. En los pacientes con BPI-SF = 0-1, PSA < 80 ng/mL y GS < 8, la mediana de Supervivencia Global: Zytiga[®] + prednisona 53,6 meses vs. prednisona 41,8 meses. p=0,0055 HR: 0,61 (IC 95%; 0,43-0,87). Beneficio en supervivencia global de 11,8 meses.¹

* En pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos tras progresión a TDAs en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.²

[#] Dato extraído de la tabla 3 del análisis post-hoc del análisis final del estudio COU-AA-302, Miller K et al.¹ Para consultar la tabla completa, ver póster disponible en páginas anteriores de esta revista.

1. Miller K, et al. Póster 775 presentado en: EAU annual meeting. March 11–15, 2016, Munich, Germany. 2. Ficha técnica ZYTIGA[®].

PHES/ZYT/0117/0001 Fecha de revisión enero 2017

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



Por *más*

Victorias en Cáncer

Cada paciente con cáncer afrontará su propio y único camino. Juntos, contigo, estamos comprometidos a ayudarte a redefinir ese camino. En Janssen Oncology, dedicamos nuestro esfuerzo a investigar y proporcionar las soluciones más innovadoras para ayudarte a ti y a tus pacientes a descubrir cada día momentos de victoria.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

PH-ES-ZYT/0117/0001 Fecha de revisión enero 2017