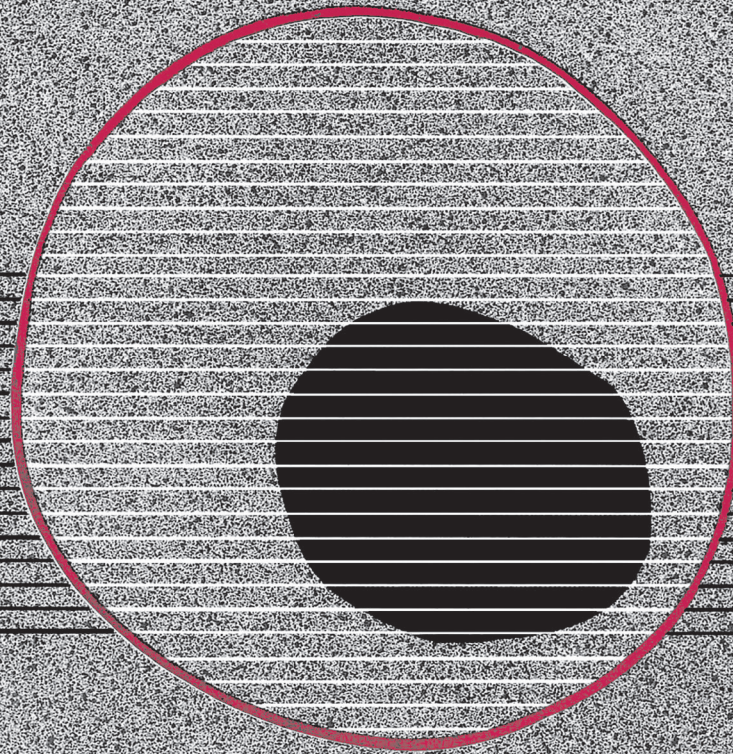


revisiones en

# CÁNCER

## XVIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 30, SUPPL. 1, 2016





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 2016. 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. 30**

**SUPL. 1**

Logros y retos en primera línea de tratamiento del cáncer renal M.J. Méndez Vidal	1
Esquemas alternativos con sunitinib: más allá del manejo de efectos adversos Á. Montesa Pino	3
Evidencia disponible en subgrupos de pacientes y poblaciones especiales N. Sala González	6
Nuevos horizontes en el tratamiento del cáncer renal E. Grande Pulido	9
Calidad de vida en el paciente con cáncer de próstata resistente a la castración A. González del Alba Baamonde	11
Otros factores clave para el paciente con cáncer de próstata resistente a la castración L.M. Antón Aparicio	15
Enzalutamida: mirando hacia el futuro desde la experiencia I. Gil Bazo	16

La importancia de la detección temprana del paciente con CPRC metastásico J. Puente Vázquez	18
Abiraterona/prednisona. Perfil de seguridad J.P. Maroto Rey	20
Un <i>sprint</i> en melanoma: pasos de éxito hacia la meta I. Márquez-Rodas	22
Avances en el tratamiento del melanoma metastásico. Actuando sobre el “driver” oncogénico BRAF V600 y su impacto en la SLP y SG. Nuevos datos en 1.ª línea A. Arance Fernández	24
Inmunoterapia en cáncer de vejiga J. Puente Vázquez	25
Vinflunina en el tratamiento de mantenimiento y en los pacinetes “unfit” con cáncer de vejiga avanzado M.Á. Climent Durán	27
Radio-223: supervivencia global en cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas Á. Pinto Marín	29
Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Papel del cabazitaxel en la secuenciación de los tratamientos S. Vázquez Estévez	31
Nuevos avances en cáncer renal. La inmunooncología como alternativa J. García-Donas	33
Eficacia y calidad de vida en cáncer renal avanzado. La experiencia con pazopanib refuerza la evidencia B. Pérez Valderrama	34
Inmunooncología: nuevas líneas de investigación y siguientes pasos L. de la Cruz Merino	37
Estado del arte del tratamiento del CPCNP EGFRm+ P. Lianes Barragán	39
El papel de la biopsia líquida en cáncer de pulmón E. Carcereny Costa	42
Estado del arte en neoadyuvancia para cáncer de mama L. González Cortijo	44
Valorando las alternativas terapéuticas para el cáncer de mama avanzado. PFS <i>online</i> A. Barnadas Molins	47
El RE como diana molecular en el tratamiento del cáncer de mama metastásico J.Á. García Sáenz, C. Bueno Muiño	49
Eribulina. Después de la primera línea de quimioterapia S. Pernias Simon	51
Lugar de Oncotype en la elección del tratamiento adyuvante en pacientes con RH+ y HER-2- F. Moreno Antón, M. Granja, G. Marquina, V. Peñalver, C. Ramírez	53



¿Qué aporta panitumumab al tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico? C. Grávalos Castro	56
Respuesta y reseabilidad, ¿son importantes en 2.ª línea? A.J. Muñoz Martín, M. Lobo de Mena, P. García Alfonso	60
Lenvatinib: la nueva opción en cáncer diferenciado de tiroides E. Grande Pulido	63
Largos supervivientes en carcinoma de cabeza y cuello en recaída o metastásico. ¿Cuál es la dirección óptima del tratamiento? A. Rueda Domínguez	65
Nuevas perspectivas en el tratamiento del linfoma folicular J. Gómez Codina	67
Importancia del control de la emesis para el oncólogo médico B. García Paredes	69
Estabilizaciones a largo plazo en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas J. Martín Brotó	72
Pembrolizumab en el melanoma metastásico. Cambio de paradigma en el tratamiento de 1.ª línea L. de la Cruz Merino	74
Genomic classification of melanoma M. González Cao	76
Beneficio en supervivencia con vemurafenib V. Soriano Teruel	78
Abordaje dual en el bloqueo de MAPK E. Espinosa Arranz	81
Nuevos tratamientos antiangiogénicos en cáncer de pulmón D. Isla Casado	82
Tratamiento del CPCNP 1.ª línea EGFR+, ¿qué TKI elegir basado en la evidencia actual? M. Cobo Dols, V. Gutiérrez, L. Rodelo, O. López, M. Ruiz, A. Godoy, I. López	85
CPCNP ALK+. Manejo terapéutico R. García Campelo, J. Prato Varela, J. Mosquera Reboredo	92
Cómo debemos manejar el material histológico en la selección del tratamiento individualizado en CPCNP N. Reguart Aransay	94
Nuevos agentes en la terapia de precisión del CPCNP ALK+/BRAF+ E. Felip Font	95
Pepel de nintedanib en CPNCP no escamoso en segunda línea M. Dómine Gómez	96
La inmunooncología en cáncer de pulmón ya es una realidad M. Majem Tarruella	99

Inmunoterapia en cáncer de pulmón J. de Castro Carpeño	101
Novedades en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado E. Guerra Alía	103
Cáncer de ovario. Determinación de BRCA P. Pérez Segura	106
El importante rol de las terapias sin platino en el cáncer de ovario D. Vicente Baz	107
Entendiendo qué es la inmuno-oncología A. Arance Fernández	109
El papel de la inmunooncología en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Quimioterapia vs. inmunoterapia M. Provencio Pulla	110
El papel de la inmunooncología en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado C. Suárez Rodríguez	112
Consenso ESMO 2015: manejo del cáncer colorrectal avanzado M. Salgado Fernández	115
Cáncer colorrectal: es RASwt, es anti-EGFR, pero ¿son todos iguales? I. Sevilla García	122
Medicina de precisión: evidencia terapéutica en cada tipo de paciente J. Gallego Plazas	125
Regorafenib: 3. <sup>a</sup> línea en cáncer colorrectal metastásico A. López Muñoz	128
Novedades en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado J. Sastre Valera	130
Cómo abordar al paciente frágil con cáncer de páncreas T. Macarulla Mercadé	132
Inhibición de la angiogénesis en tumores neuroendocrinos pancreáticos J. Capdevila Castellón	135



# Logros y retos en primera línea de tratamiento del cáncer renal

MARÍA JOSÉ MÉNDEZ VIDAL

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba*

El año 2015 ha sido un año lleno de avances para el tratamiento del cáncer renal metastásico en el que se han comunicado importantes datos en esta patología.

En septiembre de 2015 dos estudios de cambio de práctica clínica (estudio Checkmate 025 y METEOR en segunda línea de tratamiento) fueron simultáneamente publicados en *The New England Journal of Medicine* durante el transcurso del congreso europeo ESMO. La actividad potencial de los nuevos inmunoagentes es desconocida en primera línea de tratamiento y está siendo investigado en varios estudios con nivolumab y atezolizumab con gran interés. En un estudio fase II (NCT01984242) ya finalizado aleatoriza a 300 pacientes a recibir MPDL3280A + bevacizumab, MPDL3280A solo o sunitinib, permitiendo el crossover de la monoterapia a la combinación tras la progresión. En la actualidad se encuentra en fase de reclutamiento el estudio fase III que compara MPDL3280A + bevacizumab frente a sunitinib en primera línea de tratamiento.

Hace ya 10 años desde la aprobación de los primeros agentes dirigidos en cáncer renal metastásico. En ese tiempo siete agentes dirigidos a VEGF o mTOR han sido aprobados para el tratamiento en primera línea y sucesivas. Un uso secuencial de estas terapias ha llevado a una mejora en la mediana de supervivencia global de 12-15 meses a más de 30 meses demostrando también una mejora en la calidad de vida.

En la actualidad el tratamiento sistémico estándar del carcinoma renal metastásico lo constituye un inhibidor del VEGF en primera línea seguido de axitinib o everolimus. Aunque estas terapias han demostrado una mejora importante en los resultados clínicos de los pacientes y son aceptablemente toleradas no están exentas de toxicidad ni producen de forma habitual respuestas completas mantenidas. Se han publicado datos con esquemas alternativos de tratamiento con sunitinib que mantienen la

tasa de respuestas con menor toxicidad. Sunitinib administrado con esquema 2/1 se asoció a menor toxicidad que el esquema 4/2 sin comprometer eficacia en términos de tasa de respuestas y tiempo a progresión.

Por otro lado los pacientes tratados en primera línea con pazopanib no fueron incluidos en la modelo de validación pronóstica del consorcio internacional (IMDC). Resultados del estudio SPAZO han sido recientemente publicados con 278 pacientes con cáncer renal metastásico tratados en primera línea con pazopanib. La tasa de respuestas fue del 30% (FR 44%; IR 30%; PR 17.3%). La supervivencia libre de progresión mediana fue de 11 meses con una mediana de supervivencia global de 22 meses y mediana de supervivencia a 2 años del 48%. Estos resultados validan el IMDC para primera línea con pazopanib en cáncer renal metastásico y confirman la efectividad y seguridad de este tratamiento.

Con respecto a los tumores con histología de no células claras un meta análisis recientemente publicado sugiere que la terapia dirigida a agentes anti VEGF pueden tener actividad en pacientes con histología de no células claras o rasgos sarcomatoides aunque de forma global la tasa de repuestas objetivas es menor. Estos tumores no responden a inmunoterapia con IL-2 aunque se han descrito respuestas objetivas a anticuerpos anti PD-1. En ASCO de 2015 se han comunicado los resultados del estudio ASPEN. Sunitinib fue más activo que everolimus aunque con una mayor toxicidad. Los pacientes con histología cromófila y mal pronóstico tratados con everolimus tuvieron una mayor supervivencia libre de progresión.

A pesar de la gran cantidad de agentes para elegir existe gran incertidumbre a la hora de seleccionar un tratamiento de primera línea en un determinado paciente por lo que se precisan marcadores fiables para determinar la selección del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Motzer RJ, et al. *New Engl J Med* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print].
2. Choueiri TK, et al. *New Engl J Med* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print].
3. McDermott DF, et al. *J Clin Oncol* 2015;33:2013-20.
4. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija A, Rodríguez Sánchez A. 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.
5. Lee JL, Kim MK, Park I. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Annals of Oncology* 2015;26:2300-2305.
6. Vera-Badillo F, Templeton A, Duran I. Systemic Therapy for Non-clear Cell Renal Cell Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2015;67:740-749.
7. Geynisman DM. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features. *Eur Urol* 2015;68(5):912-4.
8. Amstrong A, Halabi S, Eisen T. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Published online January 12, 2016. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X).



## Esquemas alternativos con sunitinib: más allá del manejo de efectos adversos

ÁLVARO MONTESA PINO

*Hospital Regional Universitario. Málaga*

Desde su aprobación en el año 2006 sunitinib ha sido uno de los estándares en el tratamiento de primera línea de cáncer renal. No obstante la toxicidad secundaria al fármaco supone en el ensayo pivotal la interrupción del tratamiento en el 19% de los pacientes y reducción de dosis en el 50% (1).

La dosis de sunitinib son 50 mg al día con 4 semanas de tratamiento seguido de dos semanas de descanso. Según ficha técnica cuando se produce una toxicidad no aceptable, el siguiente escalón sería una reducción de dosis a 37,5 mg y un segundo descenso a 25 mg/día con el mismo esquema, no obstante se contemplan interrupciones de la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual (2).

La toxicidad medular y adrenal vista en los primeros ensayos y la acumulación del fármaco con la exposición mantenida hicieron que los esquemas que se implantarían fueran aquellos con períodos de descanso de sunitinib (3).

En un metaanálisis de 6 estudios llevado a cabo por Houk se estudió la relación entre exposición al fármaco y variables clínicas, observándose que los pacientes con mayores AUC presentaban mayores tiempos a la progresión, supervivencia global (SG), reducción del tamaño tumoral, así como mayor fatiga, neutropenia e hipertensión arterial diastólica (4). La reducción de dosis disminuye la exposición al fármaco pudiendo comprometerse la eficacia del mismo.

De la misma forma se ha visto que algunos efectos secundarios, como la HTA, que pueden relacionarse con una mayor exposición al fármaco, se asocian a una mayor eficacia del tratamiento (5).

Además, algunos de los efectos secundarios aparecen a partir de la tercera y cuarta semana de tratamiento, como la astenia o la toxicidad cutánea, no estando presentes en las dos primeras semanas, con lo que el descanso tras dos semanas de tratamiento podría evitar su aparición.

Todos estos motivos llevaron a que, basados en su propia experiencia, numerosos centros hayan probado con diversos esquemas de tratamiento más allá del esquema de 4 semanas/2 semanas tradicional. Entre ellos está el esquema con 37,5 mg continuo y el más empleado, que ha sido el esquema 2 semanas/1 semana, dado que permite por un lado mantener la intensidad de dosis y por otro evitar los efectos secundarios que aparecen en la tercera y cuarta semana.

El estudio de Motzer con 37,5 mg de forma continuada no aportó ningún beneficio respecto al estándar, razón por la cual está en desuso (6). Sin embargo, el esquema 2/1 se ha empleado ampliamente y numerosas series de uno o varios centros han demostrado una mejoría dramática de la toxicidad y, aunque como estudios observacionales y retrospectivos su valor es limitado, en muchos casos también se ha observado un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y/o SG (Tabla I).

TABLA I  
EFICACIA DEL TRATAMIENTO TRAS CAMBIO DE ESQUEMA DE 4/2 A 2/1 POR MALA TOLERANCIA

	<i>Pivotal Sunitinib</i> (n = 375)	<i>Najjar</i> 4/2→2/1 (n = 30)	<i>Atkinson</i> 4/2→2/1 (n = 63)	<i>Bracarda (RAINBOW)</i> 4/2→2/1 (n = 208)
mSLP (meses)	11	43,9	14,5	38,6

El estudio RAINBOW de Bracarda (7) analizó retrospectivamente 249 pacientes con esquema 2/1 divididos en tres grupos: un grupo (A) en esquema 2/1 por toxicidad con el esquema 4/2; un segundo grupo (B) con esquema 2/1 de inicio por situación clínica del paciente; tercer grupo control (C) con esquema 4/2. El objetivo primario es la seguridad y los objetivos secundarios la duración del tratamiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Existen diferencias notables entre los subgrupos de pacientes respecto al ECOG, la clasificación pronóstica de Heng y la presencia de metástasis cerebrales que limitan la interpretación de los resultados, no obstante se observa que en el grupo A se produce un descenso significativo de la toxicidad grado  $\geq 3$  del 46% al 8% ( $p < 0,001$ ) así como de la fatiga, la HTA, el síndrome mano-pie y la trombopenia al pasar de esquema 4/2 a esquema 2/1. En cuanto a los objetivos secundarios también se observa una mayor duración del tratamiento, mayor SLP y SG a favor del grupo A.

El estudio RESTORE (8) es un estudio fase II, abierto, randomizado y multicéntrico realizado en Corea donde se aleatorizan a los pacientes a recibir sunitinib 50 mg en esquema 4/2 frente a esquema 2/1 tras la estratificación por grupo pronóstico del MSKCC y la presencia/ausencia de enfermedad medible. El objetivo primario es la tasa supervivencia libre de fracaso (SLF) a los 6 meses (definido fracaso como la interrupción del tratamiento por progresión, toxicidad, rechazo del paciente o muerte). Se reclutaron 76 pacientes entre noviembre de 2007 y febrero de 2014. La tasa de SLF a los 6 meses es del 44% para el esquema 4/2 y del 63% para el esquema 2/1. Además la neutropenia (de todos los grados 61% vs. 37% y grado 3-4 28% vs. 11%) y la fatiga (83% vs. 58%) se observan con mayor frecuencia en el brazo con esquema 4/2. Además hay una tendencia a una menor incidencia de estomatitis, síndrome mano-pie y rash con el esquema 2/1. La tasa de respuestas favorece también al esquema 2/1 (47% vs. 36%) y la mediana de tiempo a la progresión es de 12,1 meses vs. 10,1 meses a favor del esquema 2/1 con una mediana de seguimiento de 30 meses.

En el estudio se permitía que los pacientes del brazo 4/2 que no toleraran la dosis de 25 mg y/o no quisieran reducir o interrumpir el tratamiento se cruzaran al brazo 2/1, y así ocurrió con 8 pacientes. Estos pacientes presentaron un tiempo a la progresión de 29,3 meses ( $p = 0,004$ ).

Lo cierto es que en los estudios retrospectivos, la mayoría de los pacientes que reciben el esquema 2/1 es por toxicidad al esquema 4/2, y como ya hemos comentado previamente, la toxicidad puede ser un indicador de exposición al fármaco y de eficacia. Dicho de otro modo, podría ser que los pacientes que no presentan toxicidad con 50 mg en esquema 4/2 estén siendo infratratados. Y si es así es posible que un subgrupo de pacientes se beneficiase de una escalada de dosis.

Hasta la actualidad varios fármacos han intentado demostrar el beneficio de la escalada de dosis, si bien no

se ha conseguido demostrar mejoría en SLP ni SG con esta aproximación.

En el estudio AXIS (9) que compara axitinib frente a sorafenib tras una primera línea de tratamiento, los pacientes aleatorizados a la rama de axitinib podían aumentar la dosis a 7 mg y posteriormente a 10 mg cada 12 horas si no desarrollaban hipertensión arterial o toxicidad mayor de grado 2.

En un estudio fase 2 aleatorizado, doble ciego, en primera línea, los pacientes recibían axitinib 5 mg cada 12 horas y tras un periodo de inducción de 4 semanas se randomizaban a titulación de dosis con axitinib *versus* placebo si no habían desarrollado hipertensión arterial (TA  $> 150/90$  mm Hg), toxicidad grado 3-4, o precisar más de dos fármacos para el manejo de la presión arterial. Se incluyeron 213 pacientes de los que 112 se aleatorizaron a titulación con axitinib ( $n = 56$ ) vs. titulación con placebo ( $n = 56$ ). 91 pacientes no fueron elegibles para la titulación. En los pacientes que se titularon se obtuvo una tasa de respuestas del 54% frente al 34% ( $p = 0,019$ ) a favor de los pacientes titulados con axitinib frente a los titulados con placebo. En los pacientes no titulados la tasa de respuestas fue de 59% (10). La SLP no fue estadísticamente significativa entre los brazos que realizaron titulación, siendo para los pacientes no titulados de 16,6 meses, mientras que para los paciente titulados con placebo y con axitinib fue de 15,7 meses vs. 14,5 meses respectivamente ( $p = 0,244$ ).

Con la hipótesis de que los pacientes que toleran bien el tratamiento estándar con sunitinib tienen una corta SLP debido a una infradosificación y que la toxicidad refleja las interacciones entre la farmacocinética y farmacodinámica de forma que puede emplearse para individualizar las dosis, Bjarnason inicia en Canadá un estudio fase II de individualización de dosis con sunitinib. En este estudio los pacientes que desarrollan toxicidad  $\geq 2$  antes de las dos semanas reciben dosis de 50 mg, 37,5 mg o 25 mg en esquemas individualizados con 7 días de descanso. Aquellos que tras 4 semanas solo desarrollan toxicidad grado 1 realizan escalada de dosis a 62,5 y 75 mg escalonadamente en esquema 2/1 (Fig. 1). En este estudio, pendiente de resultados definitivos, concluyen que: la individualización de dosis es factible y segura; los resultados en tasa de respuestas del 50,6%, son superiores a los resultados históricos debido a mayor intensidad de dosis; la individualización permite compensar otras variables que influyen en la exposición a la droga. Además plantea la pregunta de si estas conclusiones son ciertas también para otros inhibidores de tirosina kinasas (11).

Con todo lo anterior podemos concluir que el esquema óptimo con sunitinib aún es desconocido, o más aún, que no existe un esquema óptimo de sunitinib común a todos los pacientes, y que la individualización del tratamiento, basada fundamentalmente en el desarrollo de efectos adversos, sería presumiblemente la mejor estrategia terapéutica.



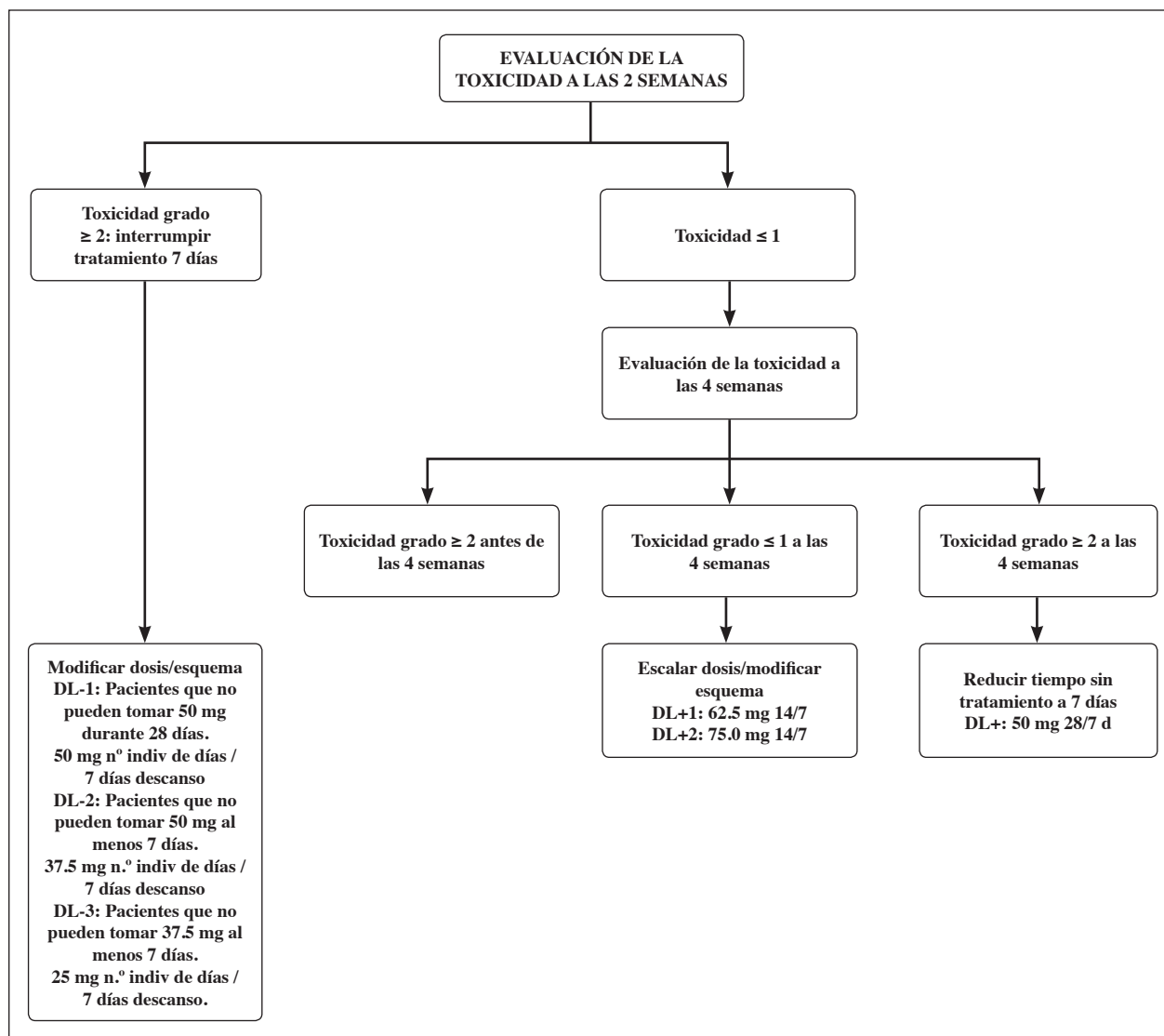


Fig. 1. Esquema de estudio de Bjarnason (adaptado de Bjarnason et al.).

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; 27:3584-3590.
- Ficha técnica Sutent®
- Faivre S, Delbardo 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(1):25-35.
- Houk BE, Bello CL, Poland B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66(2):357-371.
- Donskov F, Michaelson MD, Puzanov I, et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2015; 113: 1571-1580.
- Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(12): 1371-1377.
- Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:2107-2113.
- Lee JL, Kim MK, Park I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 2300-2305.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-1939.
- Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1233-1242.
- Bjarnason GA, Basappa N, Winquist E, et al. Phase II study of individualized sunitinib as first-line therapy for metastatic clear-cell renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2015;33 suppl abstr 4555.

# Evidencia disponible en subgrupos de pacientes y poblaciones especiales

NURIA SALA GONZÁLEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Josep Trueta. Girona*

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de riñón metastásico ha sufrido una revolución con la aprobación de varios fármacos en los últimos 10 años: Sunitinib, sorafenib, pazopanib, interferón con bevacizumab...etc. Los ensayos clínicos pivotaes que han conducido a la aprobación de estos fármacos en su mayoría excluyeron pacientes con comorbilidades moderadas y graves, metástasis cerebrales,.. etc.

En la práctica clínica habitual nos encontramos con un perfil de paciente no siempre representado en los ensayos clínicos y por tanto con menos evidencia del beneficio del tratamiento.

A continuación presentaremos la evidencia que existe en algunas situaciones especiales.

## PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La mediana de diagnóstico del cáncer renal es de 64 años, siendo la edad de corte en la mayoría de los estudios de 65 años.

En el estudio de acceso expandido de sunitinib (1) con 4.564 pacientes incluidos, 1.418 eran pacientes de más de 65 años (32%). Se les objetivó un beneficio similar a la población más joven, con una PFS de 11.3 meses (IC 95%, 10.3-11.2); una supervivencia global de 18.2 meses (IA 95% 17.4-19.2) y una tasa de respuesta del 17%; los efectos secundarios más frecuentes fueron la fatiga y la trombopenia.

En un análisis retrospectivo de Hutson TE (2) con 1059 pacientes de 6 ensayos clínicos de pacientes tratados con sunitinib, el 19% (n = 202) de los pacientes eran > 70 años. La PFS de esos pacientes tratados en primera línea fue de 11 meses y la supervivencia global de 25.6 meses. Se observaron más frecuentemente fatiga,

edemas, anemia, anorexia y trombopenia con diferencias significativas.

Los datos disponibles de pazopanib en pacientes de edad avanzada son limitados. En los estudios pivotaes (3) y tal como refiere la ficha técnica del fármaco no existen diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni en las respuestas, pero no se pueden descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Referente a sorafenib en el estudio TARGET la PFS para pacientes mayores de 70 años fue de 6.1 meses y de 5.5 pacientes más jóvenes (IC 95%, HR 0.43 0.26-0.69; HR 0.55 IC 0.47-0.66, respectivamente), y los efectos secundarios fueron comparables (4).

Por, último si nos fijamos en los inhibidores de mTor en el ensayo pivotal de temsirolimus (5) incluyó un 31% de pacientes mayores de 65 años. La supervivencia de los pacientes fue peor en los pacientes mayores de 65 años pero no se objetivaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre las dos poblaciones. En el estudio RECORD 1 (6) everolimus demostró reducción significativa del riesgo de progresión en pacientes mayores de 70 años. Se observaron más frecuentemente edemas periféricos, tos, erupción, diarrea.

Disponemos de tablas de valoración geriátricas que nos pueden ayudar a la toma de decisiones (Charlson score). En ausencia de estudios comparativos entre los fármacos podemos seleccionar en base a las comorbilidades, medicación concomitante y perfil de toxicidad del fármaco.

## PACIENTES CON ECOG 2

Como hemos comentado anteriormente esta población de pacientes ha sido excluida en la mayoría de los ensayos excepto en el estudio pivotal de temsirolimus. Para los inhibidores de tirosin kinasa, los mayores datos de eficacia los observamos en los programas de acceso expandido.



Como tratamiento de primera línea, sunitinib en su programa de acceso expandido incluyó un 13% pacientes con ECOG 2. La supervivencia libre de progresión de estos pacientes fue de 5.1 meses y la supervivencia global fue de 6.7 meses. No se observaron diferencias en perfil de toxicidad frente a los pacientes con mejor ECOG.

Actualmente existen pocos datos sobre la eficacia de pazopanib en esta población de pacientes.

Como comentábamos, en el estudio de temsirolimus frente a a interferón más del 80% de los pacientes tenían un índice de Karnofsky inferior o igual a 70%, siendo este subgrupo el que más se beneficiaba del tratamiento con temsirolimus y sin observar mayor toxicidad (5).

#### PACIENTES CON CARDIOPATÍA

Se han reportado trastornos de función cardíaca más propia de los TKI como disfunción ventricular izquierda, arritmias, cardiopatía isquémica e HTA.

En los estudios pivotaes ni los accesos expandidos no se han comunicado la eficacia de estos fármacos en el subgrupo de pacientes con cardiopatía de base; si bien sabemos que la hipertensión previa y la cardiopatía isquémica son factores de riesgo para desarrollar toxicidad cardíaca con sunitinib. En el programa de acceso expandido de sunitinib comentado anteriormente reportó menos de 1% de toxicidad cardíaca grado 3 o superior.

En el meta-análisis de Richards (7) se observó un aumento en el riesgo relativo de toxicidad cardíaca por sunitinib (1.81 RR [95%IC 1.30-2.50]  $p < 0.001$ ) e igual en el de Choueri (8) para bevacizumab (RR4.74 IC 95% 1.84-12.19)  $p = 0.001$ ; el estudio COMPARZ de pazopanib frente a sunitinib observó un 13% y 11% de disfunción cardíaca en los pacientes tratados con pazopanib y sunitinib respectivamente.

#### PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Existen estudios que demuestran que es seguro y eficaz la prescripción de sunitinib en pacientes con insuficiencia renal e incluso en hemodiálisis. Shetty (9) describió la tolerancia y eficacia de las terapias diana en diversas líneas de tratamiento en 40 pacientes en hemodiálisis. El 88% de las toxicidades observadas fueron grado 1-2, sin observar toxicidad grado 4 en ninguno de los pacientes. La supervivencia media fue de 28.5 meses. En un ensayo fase I de sunitinib se incluyeron 8 pacientes en hemodiálisis. Observaron que sunitinib no se acumula por lo que la administración puede hacerse independientemente del momento de la diálisis; no objetivaron aumento de los efectos secundarios respecto a los reportados anteriormente en la población con función renal normal.

Sí se ha observado un aumento de la creatinina sérica en pacientes en curso de tratamiento con sunitinib (10) sin conocer exactamente la fisiopatología de esta alteración. Aun así, según la evidencia reportada y la ficha técnica de sunitinib no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis.

Con respecto pazopanib, que tiene una eliminación principalmente hepática, estudios de farmacocinética indican que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante, por lo que no se precisan ajustes de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superiores al 30 ml/min; se recomienda precaución en caso de aclaramientos inferiores dado que no existe experiencia en este subgrupo de pacientes.

A pesar que el metabolismo de los inhibidores de mTor (everolimus y temsirolimus) es mayoritariamente hepático en los estudios pivotaes de los inhibidores de mTor excluyeron pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis. Existen estudios retrospectivos que nos indican un buen perfil de seguridad, PFS y OS de 9.01 meses i 15.7 meses respectivamente (11).

#### PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Un estudio fase I de pazopanib (12) demostró en pacientes con alteración de función hepática leve una buena tolerancia al tratamiento, mientras aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa precisaban ajuste de dosis a 200 mg al día.

Sunitinib no precisa ajuste de dosis según ficha técnica en aquellos pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B; pero no se puede recomendar su uso de forma segura en pacientes con Child-Pugh C a falta de estudios de seguridad.

#### PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES

Entre un 10 y 20% de los pacientes con cáncer renal metastásico presentarán metástasis cerebrales: la mediana de supervivencia de estos pacientes es de 4-6 meses (13). Sólo el estudio fase III de temsirolimus incluía pacientes con metástasis cerebrales controladas.

Estudios preclínicos muestran que sunitinib pasa la barrera hematoencefálica, con una variación entre 1-10% (14,15) En el programa de acceso expandido de sunitinib 313 pacientes tenían metástasis cerebrales. En ellos se observó una SLP de 5.6 meses (10.9 en la población general) y 9.2 meses de supervivencia global. La tolerancia a los tratamientos en estos pacientes fue similar al resto de pacientes sin metástasis cerebrales. Se reportó un único caso de hemorragia cerebral en un paciente con metástasis cerebrales.

Existen pocos datos de la eficacia de pazopanib en pacientes con metástasis cerebrales. En el estudio SPAZO el 7% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales (16).

En un estudio retrospectivo con 65 pacientes con cáncer renal con metástasis cerebrales (17) el 80% (m = 52) fueron tratados con antiangiogénicos y el 20% (13) con inhibidores de mTor sin objetivar aumento de toxicidad en los pacientes que habían recibido tratamiento local previo para las metástasis cerebrales. El 88% se les había realizado tratamiento local para las metástasis cerebrales (5% cirugía, 55% radioterapia y 28% las dos). Los pacientes tuvieron una supervivencia global de 12.2m (IC 95% 8-15.5).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gore et al. *Lancet Oncol* 2009 10;3:757-763.
2. Hutson TE et al. *Br J Cancer* 2014 Mar 4; 110(5):1125-32.
3. Sternberg et al 2010 *JCO* 28 1067-1068.
4. Eisen t . *J Natl cáncer inst* 2008; 100.1454-63.
5. Hudes G. *N Engl J Med* 2007;56(22):2271-81.
6. Porta c et al, *Eur Urol* 2012 ;61(4):826-833.
7. Richards C *JCO* 2011;29:3450-3456.
8. Chourei TK *CJO* 2011;29:632-638.
9. Shetty AV et al. *Clinical Genitourinary Cancer* vol 12 no 5,348-53.
10. Ibrahim EM *Int J Clin Oncol* 2013 Dec;18(6).1060-9.
11. Guida A, et al. *Future Oncol* 2015 nov 6 epub
12. Shibata SI et al. *Clin cáncer res* ;19(13):3631-9.
13. Culine et al. *Cancer* 1998;83:2548.
14. Patyna et al *eur J cáncer* 2006; 4(suppl).21.
15. Hu S. *Clin Cancer Research* 2009;15:6062-9.
16. Perez-Valderrama. *Ann Oncol mdv601* first published online December 9, 2015 abstract.
17. Bastos DA. *Clinical Genitourinary cáncer* vol 13 No 1,59-66.

# Nuevos horizontes en el tratamiento del cáncer renal

ENRIQUE GRANDE PULIDO

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

Desde la era de las citoquinas, donde la mediana de supervivencia global se estimaba en aproximadamente 13 meses para los pacientes con cáncer de células renales diseminados, se han aprobado un total de 5 fármacos inhibidores de la angiogénesis (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y bevacizumab) así como dos inhibidores de la proteína intracelular mTOR (temsiolimus y everolimus) (1). El empleo de todos ellos de una manera secuencial ha cambiado el paradigma del tratamiento de los tumores renales y en la actualidad no es raro observar datos de supervivencia global que se aproximan a los 3 años en los estudios recientes aleatorizados de fase III (2).

Recientemente, hemos comprobado cómo tanto un inhibidor de tirosina kinasa de nueva generación como es cabozantinib, así como un modulador del sistema inmune como nivolumab acaban de proporcionar datos positivos en sendas fases III de registro en segunda línea de tratamiento frente a uno de los estándares en esta indicación como es everolimus (3,4).

A pesar de todo ello continuamos sin poder alcanzar la curación de nuestros pacientes, incluso ni siquiera estamos empleando el uso de biomarcadores que de una manera objetiva nos ayuden a emplear uno u otro fármaco en cada una de las indicaciones.

Cada vez conocemos más a cerca de la biología molecular que gobierna el desarrollo de estos tumores, especialmente los que están compuestos de células claras. Recientemente se acaba de publicar el atlas del genoma de los tumores papilares, los segundos en frecuencia, por lo que los huecos que disponemos para seguir avanzando son cada vez mayores (5).

Existen dos grandes bloques de fármacos según su mecanismo de acción que actualmente se están investigando en cáncer renal. Por un lado nos encontramos con todo el mundo de la inmunoterapia aplicada al cáncer con los inhibidores de PD-1 y PD-L1 a la cabeza; y por otro

lado nos encontramos con los nuevos y más selectivos inhibidores de tirosina kinasa.

Dentro de los inmunoterápicos, y como se ha mencionado previamente, nivolumab es el que cuenta con un desarrollo más avanzado y es probable que pronto lo veamos aprobado en la segunda línea de tratamiento. Nivolumab se encuentra en fase III en la primera línea en combinación con ipilimumab. (4) Atezolizumab, por su parte, es un inhibidor de PD-L1 cuyos resultados de fase II en combinación con bevacizumab se esperan con grandes expectativas. De hecho, antes de conocerse los datos, ya contamos con un fase III en marcha de la combinación de atezolizumab junto a bevacizumab. (6) Dos fármacos inmunoterápicos que cuentan con un desarrollo importante en cáncer renal pero un peldaño por detrás son pembrolizumab y avelumab, cuyos estudios de fase III están aún por comenzar aunque sus datos iniciales en esta patología les auguran un futuro muy prometedor igualmente. Será interesante contemplar en los próximos años cómo todos estos inmunomoduladores se colocan y ordenan en el manejo sistémico de nuestros pacientes (7,8).

Por otro lado, disponemos de varios inhibidores de tirosina kinasa que continúan haciendo diana sobre la angiogénesis que tan relevante se ha demostrado en la fisiología de esta patología así como en otros receptores tanto de la célula tumoral propiamente como de células del estroma que se ha demostrado se encuentran implicadas en el desarrollo, establecimiento y metastatización de estos tumores. Un ejemplo reciente y que nos sirve para comprobar que los inhibidores de tirosina kinasa todavía van a desempeñar un papel muy importante en el futuro es el de cabozantinib. (3) En fase III de desarrollo se encuentra tivozanib, un inhibidor potente y selectivo de nueva generación de VEGFR, que se compara contra sorafenib en pacientes muy pretratados y que permite el uso de terapias inmunológicas previas además de otros



inhibidores de tirosina kinasa. En fase II se encuentran nintedanib, famitinib y lenvatinib con pretensiones de pasar a fase III. La alta prevalencia de alteraciones en el gen y en la expresión del receptor MET hace esta vía atractiva para aquellos tumores con histología papilar. En fase II de estudio en pacientes papilares se encuentran cabozantinib, foretinib, capmatinib, volitinib y crizotinib, todos ellos haciendo una diana dual tanto en la angiogénesis como en MET. Los resultados iniciales de estos estudios son muy prometedores pero habrá que ver si al aleatorizar estos fármacos frente a sunitinib o temsirolimus que serían los dos estándares más aceptados en esta indicación las diferencias son significativas (9).

Por último, no debemos olvidarnos de los inhibidores de nueva generación de mTOR. Según el atlas del genoma del cáncer renal se supone que aproximadamente un 28% de los pacientes poseen alteraciones moleculares directamente relacionadas con la vía del PI3K/Akt/mTOR por lo que esta vía continúa siendo una diana que pudiera ser clave para pacientes seleccionados. Nuevos inhibidores, la mayoría de ellos duales de la vía esta vía se encuentran en fase II tales como BEZ235, MK2206, buparlisib, GDC-0980 o AZD2014. Su futuro desarrollo probablemente dependerá del encontrar un buen biomarcador que ayude a predecir los pacientes que realmente se van a beneficiar de estas terapias (9).

El mundo del cáncer renal, que parecía había llegado a su techo en los últimos años ha vuelto a tomar impulso. El correcto manejo y optimización de los fármacos junto

a la mejor secuenciación y la búsqueda de biomarcadores nos van a hacer dar otro salto que impactará en la calidad de vida y en la supervivencia global de los pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, Bailey ST, Kim WY, et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2012;10(7):859-80.
2. Vano YA, Tartour E, Fournier LS, Beuselinck B, Mejean A, Oudard S. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted agents. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(5):523-42.
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
5. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 4. [Epub ahead of print].
6. Cha E, Wallin J, Kowanetz M. PD-L1 inhibition with MPD-L3280A for solid tumors. *Semin Oncol* 2015;42(3):484-7.
7. Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):114-21.
8. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunol Res* 2015;3(10):1148-57.
9. Iacovelli R, Albiges L, Escudier B. Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of renal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(3):379-92.

# Calidad de vida en el paciente con cáncer de próstata resistente a la castración

ARÁNZAZU GONZÁLEZ DEL ALBA BAAMONDE

*Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es una enfermedad de mal pronóstico con alta tasa de morbilidad asociada. La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásicos (CPRCm) presentan metástasis óseas (>80%) y tienen una alta probabilidad de presentar *eventos óseos esqueléticos asociados* (fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de irradiación paliativa o cirugía del hueso). Los eventos esqueléticos del cáncer de próstata contribuyen de manera importante al deterioro de la calidad de vida (CdV).

Muchos pacientes con CPRC están expuestos hoy en día a diferentes tratamientos durante largos periodos de tiempo, así que es prioritario no solo para el paciente, sino también para el médico y las autoridades reguladoras, conocer el impacto que tienen en la CdV y en los síntomas relacionados con la enfermedad.

En 2008 el grupo de consenso PCWG2 (1) identificó los siguientes puntos clave en CPRCm mínimamente sintomático no tratado con quimioterapia:

- Prevención del deterioro en CdV asociado a la progresión.
- Retraso en el tiempo a los eventos esqueléticos sintomáticos.
- Retraso en el tiempo al inicio de dolor clínicamente significativo.

Y por eso recomendó desde entonces la utilización de cuestionarios específicos para evaluar los resultados reportados por los pacientes.

Una revisión reciente de ensayos clínicos de terapias aprobadas en cáncer de próstata muestra que solo un 17% incluyen resultados reportados por los pacientes o medidas de CdV (2).

## DEFINICIÓN

El término Calidad de Vida se emplea hoy en día en muy diferentes campos del sistema de salud y también en otras áreas, como la sociología aplicada a la medicina y la economía de la salud.

Al hablar de CdV, vamos referirnos a la salud global del sujeto, y su relación con la enfermedad oncológica y sus tratamientos.

En la actualidad hay un consenso sobre las características de la CV que se consideran importantes:

- La subjetividad de la evaluación.
- La multidimensionalidad.
- La temporalidad.
- La relación con el estado de salud.

No hay en la actualidad un consenso sobre las dimensiones que componen la CdV, pero si un cierto acuerdo en que debería incluir las áreas de la Salud que se ven afectadas por la enfermedad y los tratamientos: los componentes de síntomas y efectos secundarios tanto de la enfermedad como de los tratamientos, el funcionamiento físico entendido como la capacidad de realizar diferentes tareas, el funcionamiento psicológico, en especial el estado de ánimo, y el funcionamiento social, que se refiere a la interacción con las otras personas de la comunidad (3).

## EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

La CdV es un fenómeno subjetivo y por eso hoy en día existe un acuerdo entre los profesionales en que debe ser el paciente quien mida su CdV Calidad de vida (4).

Un aspecto importante para poder llevar a cabo las evaluaciones de la CV es el poder contar con instrumentos de medida estandarizados, que tengan un buen

funcionamiento psicométrico, y que sean aceptados ampliamente.

Aplicaciones de la medición de calidad de vida:

1. Evaluar el funcionamiento del paciente en las diferentes áreas de la CdV (psicológico, físico, social), y haciéndolo desde la perspectiva del paciente.
2. Ayudar a decidir los tratamientos que deberían ser ofrecidos a cada paciente.
3. Sirve para evaluar las preferencias de los pacientes, ya que estos pueden valorar los efectos en su CdV de los distintos tratamientos que podrían recibir.
4. Ayudar en la práctica clínica a conseguir una evaluación más profunda de aquellas áreas que habitualmente no se consideran, o no lo suficiente.
5. Orientar las intervenciones que varios profesionales pueden ofrecer a los pacientes oncológicos.
6. Ayudar a predecir la evolución de la enfermedad, ya que, basados en diferentes estudios, puntuaciones bajas iniciales de CdV pueden estar relacionadas con una evolución negativa del tumor.
7. Si las medidas de CdV que empleamos son sensibles, nos sirven para la detección temprana de pequeños cambios que se produzcan en el estado físico y psíquico del paciente.

La EORTC define un módulo como un grupo de ítems que evalúan áreas que no se cubren o no lo suficientemente por el cuestionario general, y que se consideran están relacionadas con la población objetivo y la pregunta de la investigación. Estas preguntas pueden referirse a:

1. Síntomas de la enfermedad relacionadas con la localización del tumor.
2. Efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el tratamiento.
3. Dimensiones de calidad de vida adicionales, como la sexualidad, la imagen corporal, o el miedo a la recaída.

#### EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

1. *Performance status (PS): Escala ECOG (1960) o índice Karnofsky IK (1949)*. A pesar de no haber sido elaborados como instrumentos evaluadores de calidad de vida, se han usado frecuentemente como tal. EL IK otorga un peso muy importante a la dimensión física de la calidad de vida respecto a las dimensiones psicológica y social. El ECOG constituye una escala de habilidad, no estrictamente de desempeño, es decir, evalúa lo que el paciente es capaz de hacer, en lugar de lo que realmente hace, lo que supone un matiz diferenciador respecto al ÍK.
2. *BPI-SF: Inventario breve de dolor (Formulario abreviado)*: es un instrumento de 4 ítems que evalúa la intensidad del dolor (el peor, el menor, promedio y en el momento actual) cada uno en una escala de 0 (no dolor) a 10 (el peor dolor ima-

ginal). Por otra parte evalúa la interferencia del dolor en distintas actividades cotidianas mediante 7 ítems (actividad general, caminar, trabajo, humor, disfrutar de la vida, relaciones con otros y dormir) también con una escala de 0 a 10.

3. *BFI (Brief Fatigue Inventory): inventario breve de fatiga*.
4. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)* es un cuestionario validado multidimensional de 39 ítems que comprende 5 subescalas. Cuatro subescalas evalúan dominios del estado funcional en general:
  - Bienestar físico (7).
  - Bienestar social/familiar (7).
  - Bienestar emocional (6).
  - Bienestar funcional (7).
 Añade una subescala de cáncer de próstata (PCS) que evalúa los síntomas específicos del cáncer de próstata y contiene 12 ítems. El rango teórico de los escores es 0-156 para el escore total de FACT-P. Escores más altos indican mejor CdV en todas las esferas evaluadas.
5. *EQL-5D Escala europea sobre calidad de vida de 5 dominios (European Quality of Life 5-Domain Scale)*:
  - Movilidad.
  - Cuidado personal.
  - Actividades cotidianas.
  - Dolor o malestar.
  - Ansiedad o depresión.
6. *Tasa de respuesta de dolor, tiempo a la progresión de dolor*.
7. *Tiempo al primer evento esquelético* en pacientes que no reciben bisfosfonatos o corticoides en basal.

#### CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LOS TRATAMIENTOS APROBADOS PARA CPRC

##### DOCETAXEL

Hasta 2010 el único tratamiento que había demostrado beneficio en supervivencia (5,6) era el docetaxel consiguiendo mejoría significativa en la tasa de remisión de dolor frente a mitoxantrone y mejoría en la CdV en el estudio TAX 327 (5). Sin embargo, tan solo una minoría de pacientes experimentan una mejoría significativa de CdV tras el inicio de quimioterapia, la mayoría experimentan un deterioro, siendo este mayor en los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

##### CABAZITAXEL

En el estudio TROPIC (7) no se evalúa la CdV.

Cabazitaxel (CBZ)-Prednisona consigue similar tasa de paliación de dolor y similar tiempo a la progresión del



dolor que la rama de mitoxantrone-Prednisona medido mediante escala PPI y score analgésico. No se evaluaron en el estudio los eventos óseos esqueléticos.

Por otra parte, CBZ consigue un retraso en el deterioro del ECOG con una diferencia estadísticamente no significativa respecto a la rama control.

#### ABIRATERONA

En el estudio COU-301 abiraterona demuestra un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global frente a placebo en pacientes con CPRCm que habían recibido tratamiento previo con docetaxel (8). En el estudio se evaluaba el dolor mediante escala BPI-SF y el uso de analgésicos y para el estado funcional se utilizó la escala FACT-P y la escala de fatiga (BFI). La tasa de remisión de dolor (>30% en aquellos con BPI basal de al menos 4) era 44 vs. 27%,  $p=0.0002$ . Por otra parte en este estudio abiraterona mejora significativamente el estado funcional de los pacientes y además aumenta el tiempo hasta la progresión del dolor (9,27 meses vs. 4, 57 meses), el tiempo hasta el primer evento óseo esquelético y el tiempo hasta el deterioro funcional. En cuanto al efecto de la abiraterona sobre la fatiga se utiliza la escala BFI demostrando una mejora significativa de varios parámetros: intensidad de la fatiga, interferencia de la fatiga en la funcionalidad de los pacientes, tiempo hasta la reducción de la fatiga, tiempo hasta la reducción de la interferencia de la fatiga y tiempo hasta la progresión de la fatiga.

En el estudio COU-302 que demostró beneficio en supervivencia de abiraterona en pacientes con CPRCm asintomáticos o minimamente sintomáticos no tratados con quimioterapia previa (9), abiraterona consiguió también un retraso en la progresión del dolor y en el requerimiento de analgésicos opiáceos así como un retraso en el deterioro funcional en comparación prednisona sola.

#### ENZALUTAMIDA

En el estudio AFFIRM enzalutamida aumenta la supervivencia frente a placebo en pacientes tratados previamente con docetaxel (10), además prolonga la mediana de tiempo al primer evento esquelético (16.7 vs. 13.3 m, HR 0.69,  $p=0.0001$ ), prolonga la mediana, mejora la tasa de respuesta de dolor, la severidad del dolor y la interferencia del mismo así como prolonga la mediana de tiempo al deterioro en CdV (9 vs. 3.7 m, HR 0.45,  $p<0.0001$ ) frente a placebo.

En el estudio PREVAIL enzalutamida prolonga de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global comparado con placebo (11), además enzalutamida demuestra un beneficio clínicamente significativo frente

a placebo en términos de CdV relacionada con la salud y en el tiempo al primer evento esquelético. El estudio utilizó los cuestionarios BPI-SF, FACT-P y EQ-5D.

La diferencia en los cambios en la mediana de dolor con respecto a los scores basales es también significativa para enzalutamida con un efecto modesto, teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio presentan una baja carga tumoral. Además, una menor proporción de pacientes experimentan una progresión clínicamente importante en BPI-SF en la primera evaluación (sem 13) con enzalutamida vs. placebo.

#### RADIO 223

En el estudio fase III ALSYMPCA (12), la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios específicos: EQ-5D (genérico) y FACT-P (específico para cáncer de próstata). Ambos grupos de pacientes experimentan una pérdida de la calidad de vida. En comparación con placebo, la disminución de la calidad de vida fue más lenta para Radium 223 durante el período de tratamiento, medida por el índice de puntuación de utilidad EQ-5D (-0,040 frente a -0,109;  $p=0,001$ ); autoreporte de la puntuación del estado de salud visual analógica (VAS) del EQ-5D (-2,661 frente a -5,860;  $p=0,018$ ) y la puntuación total FACT-P (-3,880 frente a -7,651;  $p=0,006$ ), pero no alcanzó diferencias mínimamente importantes. Existe evidencia limitada de que el retraso en la pérdida de la CdV se extienda más allá del período de tratamiento.

Por otra parte, el estudio fase III ALSYPMCA evaluó el tiempo transcurrido hasta la irradiación paliativa de metástasis óseas y la tasa de pacientes que refirió dolor óseo como acontecimiento adverso fue menor en la rama de Radio 223. El tiempo hasta el primer evento óseo también fue mayor en el grupo de Radium 223 (15.6 vs. 9.8 m, HR 0.66,  $p<0.001$ ).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59.
2. Peeters P, Casamayor M, Moise P et al. An assessment of patient-reported outcome (PRO) instruments used in prostate cancer (PCa) drug trials. 2011 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Barcelona, Spain, 4–6 November.
3. Arraras JI, Martínez M, Manterota A, et al. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. El grupo de calidad de vida de la EORTC. *Psicooncología*. Vol. 1, Núm. 1, 2004, pp. 87–98
4. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related Quality of Life in oncology. *J Clin Oncol* 1994; 12: 608–16.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 1513–20

6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al, and the TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
7. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al, and the TROPIC Investigators. 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.
8. Fizazi K, Scher H, 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: 983–92.
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
10. 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.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al, and the ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.

## Otros factores clave para el paciente con cáncer de próstata resistente a la castración

LUIS MIGUEL ANTÓN APARICIO

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña*

El cáncer de próstata comprende una enfermedad de amplio espectro en la que la mayoría de los casos, actualmente se diagnostica en estadios iniciales siendo candidatos a tratamientos radicales con finalidad o cuando menos intención curativa. Incluso tal y como se discute hoy día existe un grupo de pacientes para quienes cualquier manipulación terapéutica carecería de valor clínico.

La piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata es la supresión androgénica, que inicialmente se manifiesta eficaz, si bien el 90% de los pacientes acaban progresando y evolucionando a una situación de resistencia a la castración en un período comprendido entre los 18 a 24 meses, con una lenta media de supervivencia libre de progresión de metástasis óseas (SLPMO).

En la última década se ha ampliado el concepto de CPRC, fundamentándose en los últimos avances que sugieren que el cáncer de próstata avanzado no es uniformemente refractario a manipulaciones hormonales, pudiendo ser resistente a la castración y continuar siendo sensible a hormonas, estando todo ello sujeto a las alteraciones del receptor androgénico (RA).

Disponemos del conocimiento de diferentes factores pronóstico predictores tanto de la progresión como de respuesta en el CPRC pero la observación del comportamiento biomolecular de la enfermedad abre nuevas dudas: los criterios basados en Gleason, PSA, tiempos, sintomatología clínica, etc. han perdido parte de su peso, emergiendo otros con impronta clínica tales como subtipos histológicos, variaciones en la expresión del receptor de andrógeno (AR-V7), aparición de clones resistentes, células tumorales circulantes (CTC)...

Aunque hoy día, estamos disfrutando de una época nueva en la oferta terapéutica del cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) diseminado gracias al conocimiento biomolecular de esta enfermedad, en general ante un paciente con CPRC diseminado, es importante una valoración integral en la que evaluemos tantos aspectos de la enfermedad como síntomas, características pronóstico, localizaciones metastásicas, riesgo de complicaciones metabólicas, además de otros factores asociados que pueden influir de manera significativa en la supervivencia y la calidad de vida.



# Enzalutamida: mirando hacia el futuro desde la experiencia

IGNACIO GIL BAZO

*Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente entre los hombres, con más de un millón de nuevos casos y más de 300.000 muertes estimadas anualmente en todo el mundo (1). A pesar de que las tasas de curación en los enfermos que son diagnosticados cuando la enfermedad está limitada a la glándula prostática son moderadamente elevadas, en pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico la curación no es posible y la supervivencia global mediana apenas excede los 5 años (2). Inicialmente, en los pacientes con estadio IV, el tratamiento consiste en la deprivación androgénica pues la gran mayoría de los tumores de próstata al diagnóstico son sensibles al tratamiento antiandrogénico.

Sin embargo, tras una mediana de 18-24 meses tras el inicio del tratamiento hormonal la mayoría de los tumores se convierten en resistentes a dicho tratamiento inicial, denominándose de forma clásica esa nueva etapa de la enfermedad como de hormono-resistencia o refractaria al tratamiento hormonal (3). Hasta el año 2004 ningún tratamiento demostró un incremento en la supervivencia de estos enfermos cuando presentaban progresión de la enfermedad al bloqueo androgénico inicial. Ese año sin embargo se aprobó la indicación de docetaxel asociado a prednisona o estramustina en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata tras progresión a BAC por haber demostrado en dos ensayos clínicos respectivamente (4,5) un modesto pero significativo incremento de la supervivencia de los pacientes que lo recibían. Posteriormente, en 2010, se aprobó una segunda línea de tratamiento de quimioterapia con cabazitaxel y prednisona tras la progresión al tratamiento con docetaxel (6). En esos momentos, se seguía considerando que una vez que el paciente presentaba progresión de su enfermedad al tratamiento de deprivación androgénica inicial, las únicas opciones de tratamiento restantes pasaban exclusivamente por la administración de quimioterapia, en primera línea con docetaxel o en segunda línea con cabazitaxel.

En 2012 sin embargo, el estudio fase III AFFIRM demostró que la administración de enzalutamida, un fármaco antiandrógeno de última generación mucho más potente y con mayor afinidad por el receptor de andrógenos que otros antiandrógenos como bicalutamida o flutamida (7), fue capaz de reducir un 37% el riesgo de muerte asociada al tumor durante la duración del ensayo e incrementar de forma significativa la supervivencia de los pacientes con carcinoma de próstata hormono-refractario y tras progresión a docetaxel en casi 5 meses, en comparación con placebo. Esta diferencia probablemente se encontraba infraestimada dado que a los pacientes que habían sido asignados al brazo con placebo se les permitió iniciar tratamiento con enzalutamida tras conocerse los datos del análisis preliminar interino que obligó a suspender el ensayo por el evidente beneficio derivado de enzalutamida (8). A partir de entonces, el concepto de cáncer de próstata hormono-refractario/hormono-resistente se comenzó a transformar en cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) dado que la progresión al bloqueo androgénico completo inicial no era equivalente a una situación de resistencia a cualquier tratamiento hormonal.

Posteriormente, en un segundo estudio denominado PREVAIL, la administración de enzalutamida en pacientes con CPRC avanzado previo al tratamiento con docetaxel ha demostrado igualmente un claro beneficio en términos de supervivencia global y tiempo hasta el inicio de tratamiento con docetaxel habiendo logrado su aprobación también para esta indicación (9). En dicho ensayo doble ciego, PREVAIL (9), fase III, multicéntrico y multinacional, se aleatorizó a un total de 1.717 pacientes con CPRC metastásico a recibir enzalutamida (160 mg/día) o placebo. Los dos objetivos primarios del estudio fueron el tiempo libre de progresión radiológica y la supervivencia global. Este estudio debió ser interrumpido prematuramente tras un análisis interino previsto

tras alcanzar un total de 540 fallecimientos reportados en el que se evidenciaba un claro beneficio del tratamiento activo frente a placebo. En el estudio PREVAIL (9) se confirmó una reducción en el riesgo de muerte del 29% en los pacientes que recibieron enzalutamida con respecto al grupo control, así como una reducción del riesgo de progresión radiológica del 81% en favor de enzalutamida. Igualmente se evidenció un beneficio clínico derivado de la administración del fármaco de ensayo al respecto de todos los objetivos secundarios de este (tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, tasa de respuestas objetivas, tiempo hasta la progresión del PSA). Además, en el 78% de los pacientes tratados con enzalutamida se observó, al menos, un descenso del 50% de los valores séricos de PSA, en comparación con un 3% en el caso de los pacientes que recibieron placebo. Desde el punto de vista del perfil de seguridad, la fatiga y la hipertensión fueron los eventos adversos clínicamente relevantes más frecuentes entre los enfermos tratados con enzalutamida. En lo referente a la calidad de vida de los pacientes que recibieron enzalutamida en el ensayo PREVAIL, recientemente se ha publicado el análisis detallado del estudio de calidad de vida relacionada con la salud correspondiente a este ensayo (10). Los datos de calidad de vida y de dolor fueron recogidos de forma prospectiva y mediante cuestionarios validados, con un primer punto basal, previo al inicio del tratamiento dentro del ensayo y posteriormente durante este. Además se evaluó la aparición de eventos esqueléticos relacionados y el tiempo hasta su aparición. En ese contexto, enzalutamida demostró incrementar de forma significativa la calidad de vida percibida por los pacientes, el control del dolor y el tiempo hasta el desarrollo del primer evento esquelético con respecto a la administración de placebo. Debido a estos resultados, enzalutamida fue igualmente aprobada para su uso en pacientes con CPRC avanzado previo al tratamiento con docetaxel.

Finalmente, diversos estudios han explorado el papel de enzalutamida en otros contextos clínicos como en combinación con terapia de deprivación androgénica en comparación con bicalutamida en pacientes con CPRC

M0 o M1, en los ensayos STRIVE y TERRAIN, cuyos positivos se encuentran pendientes de publicación o el estudio PROSPER en CPRC M0 en progresión bioquímica frente a placebo con aleatorización 2:1. Igualmente, los mecanismos mediadores de resistencia a enzalutamida están siendo actualmente evaluados.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014 Aug 6. pii:S0302-2838(14)00672-1.
3. Fosså SD, Dearnaley DP, Law M, Gad J, Newling DW, Tvetter K. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann Oncol* 1992;3(5):361-6.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al.; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
7. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787-90.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
10. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):509-21.

# La importancia de la detección temprana del paciente con CRPC metastásico

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

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

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

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

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

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

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

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

especialistas siguen a estos pacientes con PSA, la presencia de M0 CRPC ocurre casi constantemente primero. Tres ensayos prospectivos han investigado el beneficio potencial de agentes óseos como el ácido zoledrónico (5), el atrasentan (6) y el denosumab (7) sobre la desarrollo de metástasis y, especialmente, las metástasis óseas en pacientes M0 CRPC. Más allá de los resultados, estos datos ofrecen una buena base epidemiológica para caracterizar mejor el riesgo de progresión en esta población tan heterogénea. Estos estudios se obtienen tres conclusiones importantes. La primera es la confirmación de que el esqueleto es, con mucho, el primer lugar de la metástasis en el CRPC. Esto proporciona un fuerte racional para el desarrollo de nuevas técnicas de imagen para evaluar la extensión y progresión de las metástasis óseas. En segundo lugar, sugieren que el M0 CRPC es una población heterogénea que en general progresa lentamente, con una mediana de PFS BMF de más de 2 años. Teniendo en cuenta el potencial efecto tóxico de la mayor parte de los tratamientos disponibles, la vigilancia activa puede ser una opción válida en estos pacientes. Por último, confirman que la cinética del PSA, y especialmente PSA DT, es el parámetro más útil en el día a día vida para aconsejar a los pacientes y programar las pruebas de imagen.

Finalmente podemos reseñar el esfuerzo de algunos grupos en intentar protocolizar el seguimiento de los

pacientes *a priori* CPRC M0, como algunas sociedades científicas o el grupo RADAR (8).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 981-90.
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1148-59.
3. Tombal B. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl. 3): S179-S188.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180-92.
5. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918-2925.
6. Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113(9): 2478-87.
7. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9810): 39-46.
8. Crawford ED, Stone NN, EY Y, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; 83(3): 664-9.



# Abiraterona/prednisona. Perfil de seguridad

JUAN PABLO MAROTO REY

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

## INTRODUCCIÓN

Abiraterona es un fármaco inhibidor de enzimas claves (C-17 hidroxilasa, C-17-20 liasa) en la síntesis de andrógenos suprarrenales e intratumorales. En pacientes sometidos a castración quirúrgica o farmacológica, abiraterona reduce los niveles circulantes de andrógenos suprarrenales, y los andrógenos intratumorales que puede llegar a sintetizar la célula tumoral de una manera autocrina. Esta reducción en andrógenos en pacientes con cáncer de próstata en progresión con niveles de castración de testosterona (CPCR) aumentó en dos ensayos randomizados la supervivencia en primera línea, o segunda línea tras un tratamiento con docetaxel. De forma resumida, abiraterona más prednisona como tratamiento de segunda línea tras docetaxel en CPCR, estudio COU-AA-301, *versus* prednisona (de Bono et al. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med* 2011; 364:1995) prolongó significativamente la supervivencia global de 10,9 meses con prednisona sola a 14,8 meses de la combinación de abiraterona más prednisona. Abiraterona también redujo la incidencia de eventos esqueléticos, y mejoró el control de síntomas y calidad de vida. El tiempo a progresión bioquímica fue de 10,2 meses. En un segundo estudio, el COU-AA-302 (Ryan et al. *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med* 2013; 368:138), en una población de pacientes con CPCR que no había recibido previamente docetaxel, abiraterona más prednisona fue superior a prednisona en tiempo a progresión radiológica, 16,5 meses *vs.* 8,3 meses, y prolongó significativamente la supervivencia, 27,2 meses en la rama de prednisona y aún no alcanzada en la rama de abiraterona más prednisona.

Por su mecanismo de acción, abiraterona induce un efecto inhibitor de la síntesis de corticoides suprarrenales, por lo que es necesario asociar al tratamiento predni-

sona para evitar el efecto *feed back* que se traduce en un hiperaldosteronismo consecuencia del aumento de producción de ACTH (Fig. 1). En pacientes con enfermedad metastásica en progresión a docetaxel, con una sobrevida de alrededor de un año y posiblemente sintomáticos, y por tanto con indicación potencial de prednisona, el asociar un corticoide a abiraterona médicamente no constituye un problema significativo. Pero en pacientes con sobrevida alrededor de 3 años, prednisona podría constituir un problema añadido en forma de potenciales efectos secundarios a largo plazo.

## TOXICIDAD AGUDA ASOCIADA A ABIRATERONA. COU-301 Y 302

Las toxicidades asociadas a abiraterona más prednisona no fueron significativamente diferentes a las de prednisona sola en ambos estudios. De acuerdo con el mecanismo de acción de Abiraterona, algunos efectos secundarios significativos en el COU-AA-301 como hipocalemia o retención hídrica y edema fueron superiores en incidencia a prednisona sola (17% *vs.* 3% y 31% *vs.* 22%) pero de grados I-II. No hubo una mayor incidencia de hipertensión. En el COU-302, sin embargo, no se observaron diferencias relevantes entre ambas ramas.

Si bien la toxicidad aguda parece claramente de bajo grado y la tolerabilidad del fármaco elevada (sólo un 10% de los pacientes discontinuaron el fármaco por efectos adversos en el COU-302, en pacientes que han estado en tratamiento una mediana de más de un año), la toxicidad a largo plazo de Abiraterona y de prednisona no puede quedar descartada, ya que como extrapolación de otras enfermedades que son tratadas con prednisona de forma crónica, la incidencia y gravedad de los efectos secundarios son proporcionales a la duración y dosis del tratamiento corticoideo.

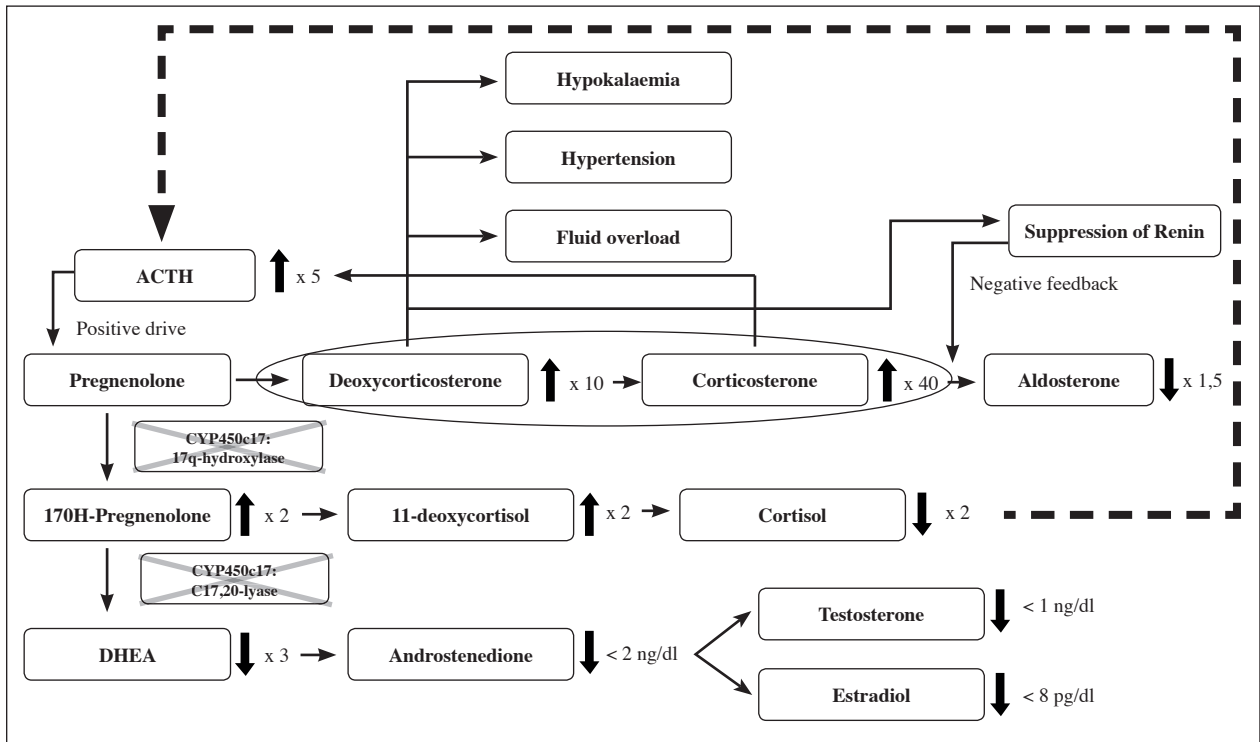


Fig. 1. Mecanismo de acción de abiraterona.

TOXICIDAD CRÓNICA DE ABIRATERONA

Con la mayor experiencia con el fármaco y mayor seguimiento, disponemos ya de datos a largo plazo del tratamiento con Abiraterona. En una comunicación presentada como póster en ASCO 2013 (*abstract 5003*), Rathcopf et al. describen las toxicidades a largo plazo de abiraterona/prednisona vs. prednisona, sin que se obje-tive una incidencia tiempo dependiente de hipertensión, hiperglicemia u obesidad. Sí que existe una mayor inci-dencia de osteoporosis, si bien nos encontramos con una población de pacientes que por su tratamiento de base de deprivación hormonal ya son una población de riesgo y candidatos a un tratamiento preventivo. Finalmente, con la mayor experiencia adquirida en el manejo de Abirate-rona, los últimos ensayos actualmente en reclutamiento en pacientes con cáncer de próstata (LATITUDE en pri-mera línea de enfermedad hormonosensible, o IMAA-GEN en primera línea en pacientes M0, poblaciones de

pacientes con sobrevividas esperables aún más largas que en COU-302), Abiraterona se combina con sólo 5 mg de prednisona. Esta modificación a la baja en la dosis de prednisona asociada a abiraterona puede aplicarse a la práctica clínica con el adecuado seguimiento y la selección adecuada de los pacientes (no en un paciente expuesto por un largo tiempo a corticoides).

CONCLUSIONES

Abiraterona/prednisona es un tratamiento seguro, con muy pocos efectos secundarios agudos y en su inmensa mayoría de bajo grado. El tratamiento con prednisona comporta un riesgo potencial de toxicidad a largo plazo que en la práctica es muy reducido. El conocimiento de estas toxicidades, su prevención y manejo ayudarán a reducir aún más los efectos secundarios asociados.

## Un *sprint* en melanoma: pasos de éxito hacia la meta

IVÁN MÁRQUEZ-RODAS

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

Desde 2010, el tratamiento del melanoma metastásico ha cambiado de forma radical, pasando de una situación en la que no había ningún tratamiento que se considerara realmente activo, a tener actualmente disponibles en el contexto nacional tres inmunoterapias y dos terapias dirigidas distintas: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib y dabrafenib. Esta situación está próxima a cambiar, si finalmente se añaden las indicaciones en nuestro país de las combinaciones de dabrafenib/trametinib y vemurafenib/cobimetinib (en melanoma BRAF mutado) (1), así como la combinación de nivolumab/ipilimumab, y el tratamiento con el virus oncológico TVEC, ya disponibles en otros entornos, como por ejemplo Estados Unidos.

Independientemente, en la carrera hacia la curación del melanoma, es necesario un *sprint* final. Este sprint, que todos deseamos llegue cuanto antes, tiene que superar una serie de obstáculos que, a día de hoy, aún no tenemos claro como sobrepasar.

El primero de ellos es la adyuvancia. A diferencia de otros tumores, como el cáncer de mama o de colon, no disponemos de un tratamiento claramente eficaz, en términos de supervivencia global, para los pacientes con alto riesgo de recaída (fundamentalmente estadios III). El interferón, que sigue vigente desde 1996, ofrece a largo plazo diferencias de supervivencia pequeñas (2) si se pone en perspectiva la toxicidad que acarrea el mismo, por lo que cada vez está en más desuso, incluso como rama control de los ensayos clínicos. Ipilimumab, a dosis de 10 mg/kg, ha demostrado un aumento de supervivencia libre de recaída, pero también con una toxicidad nada desdeñable, y unos resultados, puestos en perspectiva con los obtenidos con interferón en estudios previos, similares al menos si se comparan los puntos de corte de seguimiento (a la espera de la supervivencia global) (3). Dado el aumento significativo de supervivencia global de los inhibidores de BRAF así como de los anti PD-1

en la enfermedad metastásica, los resultados de varios ensayos clínicos con estos tratamientos, aún por publicar, nos confirmarán si pueden tener también impacto en la prevención de la recaída del melanoma de alto riesgo.

Otro de los obstáculos, es la ampliación de las indicaciones de los nuevos tratamientos. Hasta ahora, la mayoría de estudios de registro no incluyen pacientes en situaciones especiales, tales como metástasis cerebrales no tratadas, melanoma de mucosas o melanoma uveal.

En el primero de los casos, ensayos como el GRAY-B, del Grupo Español de Melanoma (GEM), que analiza la actividad de ipilimumab junto a radioterapia holocraneal; o el ensayo COMBI-MB, que analiza la actividad de la combinación de dabrafenib/trametinib en melanoma BRAF mutado y metástasis cerebrales, nos dará más información sobre la aplicabilidad de estos tratamientos en esta situación.

En el caso de melanoma de mucosas, de momento sabemos que, al menos en términos de supervivencia libre de progresión, nivolumab, y la combinación de ipilimumab/nivolumab, ofrecen resultados similares a los obtenidos en melanoma cutáneo por estos tratamientos (4).

En el último caso, sabemos que los pacientes con melanoma uveal metastásico y no tratados previamente, pueden alcanzar supervivencias prolongadas con ipilimumab, gracias al estudio GEM-1 (5). La actividad de la combinación de ipilimumab/nivolumab está pendiente de ser estudiada en un ensayo clínico del GEM de próxima apertura.

El siguiente escollo a superar es la falta de marcadores predictivos para la inmunoterapia. Si bien en el caso de las terapias dirigidas, el papel de BRAF como marcador predictivo de respuesta a inhibidores de BRAF/MEK está claro, no existe a día de hoy un marcador predictivo de respuesta a inmunoterapia. Tanto para nivolumab, como para pembrolizumab, la ausencia expresión de PD-L1 no parece indicar una falta de beneficio de estos tratamientos (6,7). No obstante, y a la espera de resultados de supervi-

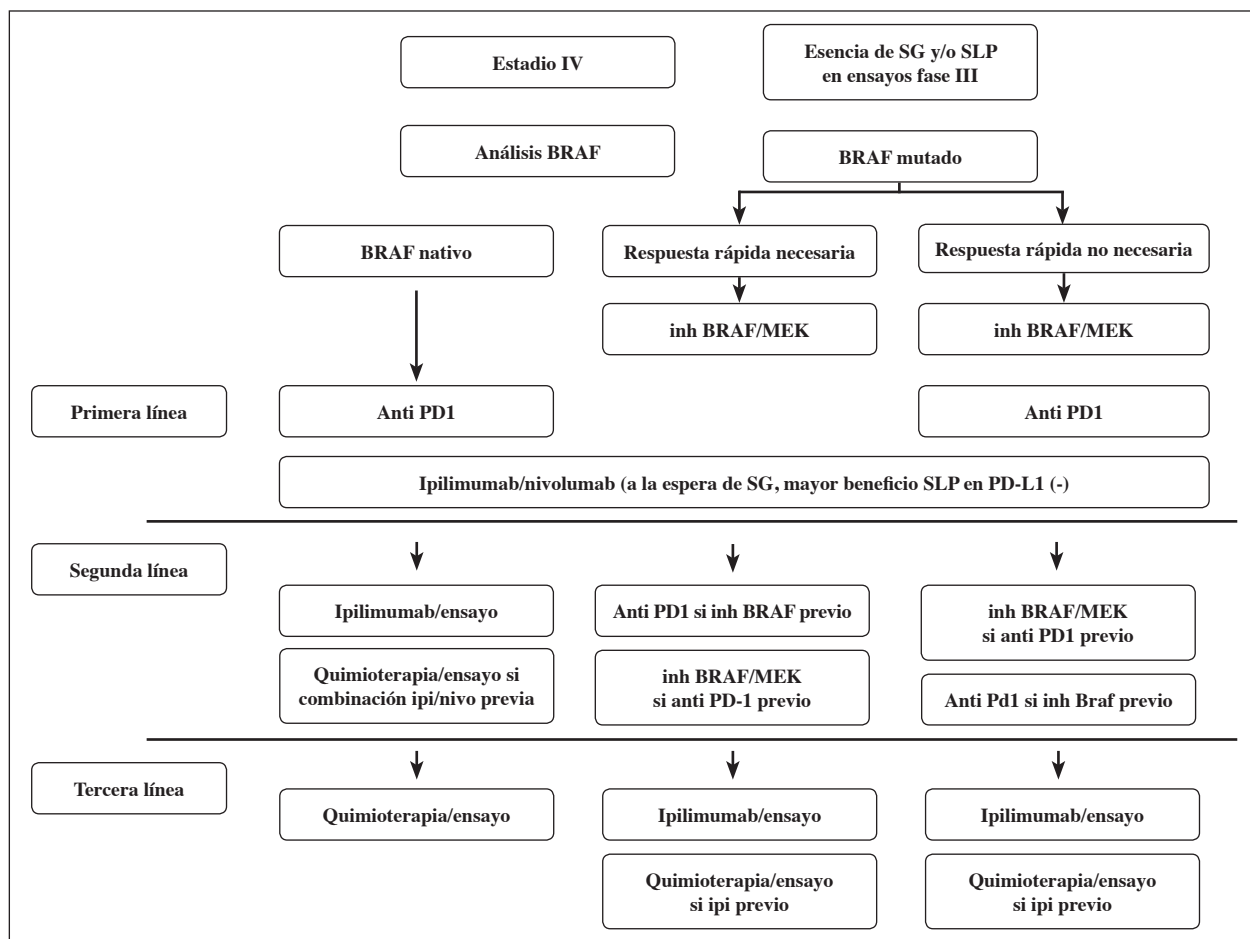


Fig. 1.

vencia global, parece que el mayor beneficio de la combinación de ipilimumab/nivolumab es mayor precisamente en pacientes con falta de expresión (tinción < 5%) de PD-L1 (8). La carga mutacional o perfiles de expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria (interferón gamma) parece que son capaces de seleccionar mejor a pacientes que se beneficien de inmunoterapia (9).

Finalmente, el mayor tema de debate existente en la actualidad, es la secuencia óptima de tratamiento en el melanoma BRAF mutado. En el momento actual, en primera línea, la carga tumoral y la existencia de síntomas que se necesiten paliar de forma rápida, es el motivo por el cual se suele elegir empezar por la terapia dirigida en la mayoría de los casos, a pesar de que no hay ningún estudio que haya comparado ambas estrategias *face to face*. Un estudio, promovido por el NCI, está analizando cuál de las dos secuencias (ipilimumab/nivolumab seguido de dabrafenib/trametinib *vs.* secuencia inversa) es la óptima en términos de supervivencia global.

En la figura 1 se resume, en forma de algoritmo tentativo, las posibilidades de tratamiento que cuentan con evidencia científica o clínica suficiente para su posicionamiento y las áreas que aún no están definidas y que esperamos que futuros estudios nos ayuden a resolver.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol* 2015;17:1030-5.
2. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008955.
3. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-30.
4. Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, et al. Wolchok: Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) monotherapy in the treatment of advanced mucosal melanoma (MEL), Melanoma Bridge 2015. Naples, Italy 2015.
5. Piulats Rodriguez JM, Codes M, Lopez-Martin JA, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial, 2014 ASCO Annual Meeting. Chicago, USA, 2014.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
7. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
9. Teixido C, Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, et al. Predictive factors for immunotherapy in melanoma. *Ann Transl Med* 2015;3:208.



# Avances en el tratamiento del melanoma metastásico. Actuando sobre el “driver” oncogénico BRAF V600 y su impacto en la SLP y SG. Nuevos datos en 1.<sup>a</sup> línea

ANA ARANCE FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona*

El tratamiento con inhibidores de BRAF tales como vemurafenib o dabrafenib en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutado ha demostrado respuestas tumorales objetivas rápidas en aproximadamente un 50% de pacientes. Sin embargo, la duración de la respuesta es de corta duración en una mayoría de pacientes, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de unos 6 meses debido al desarrollo de resistencia adquirida después de un período de respuesta tumoral. El tratamiento con el inhibidor de MEK, trametinib, ha demostrado una SLP de 4.8 m y respuestas objetivas del 22% cuando se administra en primera línea en esta población. Los factores implicados en el desarrollo de resistencia son diversos e incluyen mecanismos que dan lugar a la reactivación de la vía de MAPK en 2/3 de los tumores, así como la activación de otras vías en paralelo como la de PI3K-PTEN-AKT.

El tratamiento secuencial con inhibidores de MEK después de la progresión a inhibidores de BRAF no ha demostrado beneficio, con una baja proporción de respuestas y una SLP de solo 1.8 meses, lo que sugiere que la resistencia a inhibidores de BRAF también confiere resistencia a inhibidores de MEK. Estas observaciones generaron la hipótesis y dieron lugar al desarrollo de ensayos clínicos con tratamiento de combinación con inhibidores de BRAF y MEK en primera línea de tratamiento, puesto que podrían ayudar a retrasar el desarrollo de resistencia dependiente de la vía MAPK. Esta estrategia ha resultado en una tasa de respuestas, duración de la respuesta, SLP y supervivencia global más elevadas comparada con los inhibidores de BRAF en monoterapia. Además de una disminución de las toxicidades observa-

das por la activación paradójica de la vía de MAPK con los inhibidores de BRAF en monoterapia. En la presentación se comentarán los datos disponibles de los inhibidores de BRAF y MEK en combinación y con otros agentes terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Chapman P, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364: 2507-2516.
2. Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 358-365.
3. Flaherty K, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367: 107-114.
4. Rizos H, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2014;20: 1965-1977.
5. Shi H, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* 2014;4: 80-93.
6. Kim K, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31: 482-489.
7. Long G, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371: 1877-1888.
8. Long G, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444-451.
9. Robert C, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372: 30-39.
10. Larkin J, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371: 1867-1876.

# Inmunoterapia en cáncer de vejiga

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

El cáncer de vejiga es la segunda causa más común de cáncer en el tracto urinario. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células transicionales (CCT). Alrededor de 70% de estas malformaciones es superficial (sin evidencia de invasión muscular), carcinoma *in situ* (Tis), Ta y T1. El comportamiento biológico de estos tumores es variable, desde escasa tendencia a recurrir hasta un alto grado de recurrencia y progresión. Aunque el tratamiento estándar lo constituye la resección transuretral del tumor de vejiga (RTUTV), se ha establecido una gran cantidad de medidas complementarias basadas en la administración de diferentes agentes intravesicales, por ejemplo los agentes quimioterapéuticos y la inmunoterapia, como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), sin determinar aún cuál es el más apropiado.

La inmunoterapia en cáncer de vejiga es utilizada actualmente en pacientes con tumores superficiales vesicales con el uso del BCG. Este agente provoca una reacción inmunitaria local masiva caracterizada por la expresión inducida de citocinas en la orina y tejido vesical y una migración de monocitos y granulocitos, así como células mononucleares a la pared vesical (1). Al momento de la instilación intravesical, el BCG se fija al urotelio a través de la fibronectina (2) y al mantenerse en contacto por un tiempo apropiado con la pared vesical, en donde se encuentran presentes los monocitos y granulocitos, estos fagocitan a los bacilos y activan en el interior de la célula la producción de una variedad considerable de citocinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL8, IL-10, IL-12 e IL18, así como el desarrollo de antígenos de membrana como el HLA-DR, CD25 y la molécula 1 de adhesión intracelular (3). La producción de antígenos de membrana dentro de los monocitos también se presenta en el urotelio y este expresa el complejo principal de histocompatibilidad cla-

se II (CMH-II). La presencia de los antígenos de membrana en los monocitos activa a las células colaboradoras CD4 y estas producen IL-2 e IFN- $\gamma$ , los cuales activan a su vez a las células efectoras o asesinas naturales (NK). Una vez activadas estas células, las subpoblaciones celulares CD8+/CD16dim y la CD56+ lisan el tumor por medio de la producción de perforinas.

En los últimos años, la reciente aparición de fármacos activos frente a las moléculas PD1 y PD-L1, han permitido testar su eficacia en cáncer de vejiga. MPDL3280A (anti-PDL1) es un anticuerpo monoclonal en investigación, diseñado para actuar sobre la proteína PDL1, expresada en células tumorales y en células del sistema inmune que se infiltran en el tumor. Su objetivo es evitar la unión de PDL1 a PD-1 y B7.1, que se encuentran en la superficie de los linfocitos T. La inhibición de PDL1 por MPDL3280A, puede permitir la activación de los linfocitos T, restaurando de este modo su capacidad para detectar y atacar de forma eficaz a las células tumorales. Todos los estudios con atezolizumab incluyen la evaluación de un test en investigación que utiliza el anticuerpo SP142 para medir la expresión PD-L1 tanto en las células tumorales como en las células infiltrantes del sistema inmune. El objetivo de PD-L1 como biomarcador es identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar de un tratamiento en monoterapia con atezolizumab, así como de aquellos en los que sería mejor una combinación de atezolizumab con otro medicamento. Tras el desarrollo del estudio fase I (4), se diseñó el Estudio IMvigor210. Se trata de un estudio fase II, abierto, multicéntrico, de un único brazo que evalúa la seguridad y eficacia de atezolizumab en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, independientemente del nivel expresión PD-L1 (5). Los pacientes se dividieron en dos grupos: en uno se incluían aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo, pero que no eran candidatos a una terapia de primera línea basada en cisplatino; y en el

TABLA I  
 PACIENTES EVALUABLES PARA RESPUESTA CON PEMBROLIZUMAB

<i>Pacientes evaluables para respuesta (n = 29)</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>95% CI</i>
Tasa de respuesta global (ORR)	7	24,1	10,3-43,5
Mejor tasa global			
Respuesta completa	3	10,3	2,2-27,4
Respuesta parcial	4	13,8	3,9-31,7
Enfermedad estable	4	13,8	3,9-31,7
Enfermedad progresiva	14	48,3	29,4-67,5
No valoración	4	13,8	3,9-31,7

segundo grupo, cuyos resultados positivos se presentaron en ESMO 2015, incluyó a pacientes cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en platinos (en segunda línea o posterior). Los pacientes recibieron una dosis intravenosa de 1.200 miligramos de atezolizumab una vez al día en un ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad (grupo 1) o pérdida de beneficio clínico (grupo 2). El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva. Los secundarios incluyeron duración de la respuesta, supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y la seguridad. La expresión de PD-L1 se evaluó a través de una prueba inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) aún en investigación, que está siendo desarrollada por Roche Diagnostics. Además del estudio IMvigor 210, se ha puesto en marcha otro estudio fase III, IMvigor 211, que compara atezolizumab con la quimioterapia estándar en pacientes con tumor de vejiga en progresión; así como el IMvigor 010, que evaluará Atezolizumab frente a la observación en pacientes con cáncer de vejiga infiltrante en estadio precoz con expresión PD-L1 y con riesgo de recaída (adyuvante).

Paralelamente, otro inmunoterápico, el pembrolizumab, se ha ido desarrollando en tumores vesicales. Los datos de una cohorte del estudio en curso de fase 1b KEYNOTE-012 han evaluado a pembrolizumab en monoterapia a 10 mg/kg cada dos semanas en pacientes con cáncer de vejiga avanzado cuyos tumores hubieran sido determinados como positivos a la expresión PD-L1 (n = 29) (6). Según el ensayo clínico propio de inmunohistoquímica (IHC en sus siglas en inglés) de MSD, los tumores se clasificaron como positivos a PD-L1, según si el porcentaje de células tumorales que demostraban la expresión del marcador PD-L1 era igual o superior al uno por ciento, o cualquier expresión positiva en el estroma tumoral. La mayoría de los pacientes recibieron dos o más líneas de tratamiento anteriores. La actividad antitumoral según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1 se muestra en la tabla I.

A los seis meses, el 58% de los pacientes seguían con vida y la supervivencia media global fue de 9 meses (95% CI, 3,6-NR). Además, se demostró una reducción

del tumor del 64% de los pacientes evaluables que un análisis posterior a la línea de base. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento evaluados por los investigadores (que se produjeron en un número igual o superior a dos pacientes) incluyeron fatiga (18%), edema periférico (12%) y náuseas (9%). Los eventos adversos de grado 3-5 relacionados con el tratamiento evaluados por el investigador se produjeron en un total de cuatro pacientes. Se observó una reacción relacionada con la infusión y un paciente interrumpió pembrolizumab debido a una reacción adversa al tratamiento. No se registraron fallecimientos debido al tratamiento. Una actualización posterior de este estudio presentada en ASCO 2015 en forma de poster, mostró una PFS de 8,8 semanas y una mediana de OS de 9,3 meses (7).

Durante la presentación haremos también mención a otros inmunoterápicos en desarrollo (avelumab, etc.) y otros estudios en marcha. Finalmente, podemos concluir que si bien la inmunoterapia parece tener un futuro esperanzador en el tratamiento del cáncer de vejiga, hay que esperar a los estudios fase III para poder incluirlos o no al algoritmo terapéutico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Shamhart DH, de Boer EC, de Reijke, et al. Urinary cytokines reflecting the immunological response in the urinary bladder to biological response modifiers: their practical use. *Eur Urol* 2000; 37(Suppl): 16-23.
- Ratliff TL, McGarr JA, Abou-Zeid C, et al. Attachment of mycobacteria to fibronectin-coated surfaces. *J Gen Microbiol* 1988; 134 (5): 1307-13.
- Bohle A, Jocham D. Intravesical Immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin. 1st. English Edition. Urban & Fischer: 2000.
- Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515: 558-62.
- Rosenberg JE, Petrylak DP, Abidoye O, et al. Atezolizumab in patients with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). ESMO 2015 (abstr 21LBA).
- Plimack E, Gupta S, Bellmunt J, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced urothelial cancer. ESMO 2014.
- O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab for advanced urothelial cancer: results of a phase IB study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl 7, abstr 296).

# Vinflunina en el tratamiento de mantenimiento y en los pacientes “unfit” con cáncer de vejiga avanzado

MIGUEL ÁNGEL CLIMENT DURÁN

*Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

El tratamiento con vinflunina está aprobado para el tratamiento de los pacientes con cáncer urotelial avanzado tras haber recibido un tratamiento con platino basándose en el estudio pivotal fase III que incluyó 370 pacientes y comparó el tratamiento con vinflunina frente al mejor tratamiento de soporte. Los pacientes tratados con vinflunina presentaron una mayor mediana de supervivencia global que alcanzó los 6,9 meses frente a 4,3 meses en los pacientes que no la recibieron ( $p = 0,0227$ . HR 0,78 (0,61-0,96) en la población eligible para el estudio). Además, la tasa de respuesta objetivas fue de un 8,6% frente a un 0% ( $p = 0,0063$ ) siendo también estadísticamente significativa la diferencia en supervivencia libre de progresión (3 vs. 1,6 meses) y de control de la enfermedad (41,1% vs. 24,8%). Estos resultados que ponen de manifiesto la eficacia de la vinflunina se han visto posteriormente avalados por estudios de efectividad en los que se han recogido los resultados obtenidos en pacientes fuera del contexto de un ensayo clínico. Los estudios alemán, francés y español, con diferencias no clínicamente relevantes respecto al tipo de paciente que recibió el tratamiento, presentan una mediana de supervivencia global de entre 8 meses y hasta de 11 meses en el estudio español, con una tasa de respuestas que se sitúa entre el 22 y el 27%, lo que confirma los resultados de eficacia del tratamiento con vinflunina en esta población.

Con la intención de mejorar los resultados obtenidos con la quimioterapia en los pacientes tratados en primera línea se han realizado varios estudios de tratamiento de mantenimiento con nuevas moléculas en los pacientes que no presentan progresión de su enfermedad con la quimioterapia. Los estudios realizados con sunitinib o con lapatinib fueron negativos y no demostraron un resultado mejor en los pacientes tratados. Recientemente se ha comunicado los resultados preliminares del estudio MAJA realizado por el Grupo SOGUG. Es un estudio fase II aleatorizado en el que se han incluido 88

pacientes a recibir o no tratamiento de mantenimiento con vinflunina administrada cada 3 semanas tras recibir tratamiento con cisplatino y gemcitabina como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma urotelial avanzado entre 4-6 ciclos y sin progresión al mismo. En el momento de la presentación fueron evaluables 66 pacientes por haber recibido un mínimo de dos ciclos o su equivalente. El objetivo principal es la supervivencia libre de progresión y los resultados preliminares con un seguimiento medio de 7,2 meses indican una mediana de 10,4 meses en los pacientes que recibieron vinflunina frente a 4,6 meses en los pacientes que no la recibieron ( $p = 0,58$ ; HR = 0,59 (0,36-1,036). Además, la tasa de progresión de la enfermedad en los que recibieron tratamiento con vinflunina es de un 15,8% frente a un 48,1% en los pacientes que no la recibieron. La frecuencia de efectos secundarios fue lógicamente superior en los pacientes que fueron tratados con vinflunina: neutropenia grado 3/4 en un 17,6%, neutropenia febril en 2,9%, estreñimiento grado 3/4 en un 17,6%, dolor abdominal grado 3/4 en un 5,9% y astenia en un 11,8%. Estos resultados, aunque preliminares, pero si se confirman, parecen indicar que el tratamiento con vinflunina de mantenimiento tras quimioterapia con cisplatino y gemcitabina puede ser beneficioso para los pacientes.

El cáncer de vejiga afecta a una población relativamente mayor, lo que junto a que en la mayoría de los pacientes se ha realizado un tratamiento mediante cistectomía y muchas veces han tenido complicaciones urológicas antes o después de dicho tratamiento, hace que la función renal de un porcentaje importante de los pacientes esté alterada en el momento en que necesitan recibir tratamiento con quimioterapia. Se calcula que sólo el 36% de los pacientes recibe tratamiento basado en cisplatino según diferentes estudios poblacionales. Se define el paciente “unfit” como el paciente que no es tributario de recibir cisplatino. Se han considerado históricamente diferentes

TABLA I

	<i>Non evaluable N (%)</i>	<i>ORR (%)</i> <i>[Confirmed]</i>	<i>Median duration</i> <i>of ORR [mo]</i>	<i>DCR</i> <i>(%)</i>	<i>Median PFS</i> <i>(mo)</i>	<i>Median OS</i> <i>(mo)</i>
VFL-GEM	2 (6%)	53 [44]	8.2	77	5.9	14.0
VFL-CBDCA	3 (9%)	43 [29]	7.7	77	6.1	12.8

critérios, siendo el más importante la presencia de una filtrado de creatinina inferior a 50 o a 60 ml/min. También se consideraba el estado general y se utilizó como criterio un ECOG de 2. Finalmente se establecieron unos criterios unificados por medio de un grupo de trabajo para la definición de pacientes no elegibles a cisplatino en los ensayos clínicos. Estos criterios son: ECOG 2, aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, pérdida de audición o toxicidad neurológica superior o igual a grado 2 de la CTCAE, insuficiencia cardíaca clase III o superior según la NYHA. No hay un tratamiento con quimioterapia claramente establecido para estos pacientes y en las diferentes guías terapéuticas se recomienda tratamiento con una combinación de carboplatino y gemcitabina o tratamiento en monoterapia. El carboplatino ha sido comparado con el cisplatino en estudios fase II en pacientes “fit” y los resultados son inferiores a los obtenidos con tratamientos basados en cisplatino. Un metaanálisis de los estudios publicados indica que la tasa de respuestas objetivas baja del 36-71% al 28-56%. La HR de obtener una respuesta objetiva es de 1,34 (1,04-1,71;  $p = 0,02$ ). El único estudio fase III comparativo en pacientes ‘unfit’ se llevó a cabo por la EORTC y comparó carboplatino gemcitabina contra M-CAVI (una combinación basada en MVAC pero con carboplatino). La tasa de respuestas fue superior en los pacientes que recibieron carboplatino-gemcitabina (41,2 vs. 30,3%) no habiendo diferencias en las medianas de supervivencia global (9,3 vs. 8,1 meses) pero sí en la incidencia de toxicidad aguda grave que fue muy superior en los pacientes que recibieron MCAVI (21,2% vs. 9,3%). El tratamiento con la combinación con carboplatino-gemcitabina es el más utilizado en la actualidad en pacientes no elegibles para cisplatino. El tratamiento con monoterapia queda relegado para el paciente con mal estado general o el paciente anciano vulnerable o frágil. Los tratamientos pueden ser con carboplatino, gemcitabina, taxanos o vinflunina. La farmacocinética de la vinflunina en los pacientes mayores no es diferente a la de los pacientes más jóvenes según los estudios realizados por lo que parece una alternativa segura en los pacientes de edad. Estudios fase II realizados en pacientes considerados no tributarios de tratamiento con cisplatino por aclaramiento de creatinina entre 60-y 20 ml/min tanto en primera como en segunda línea indican que las tasas de respuestas son similares a las obtenidas en pacientes ‘fit’ con un 15% de respuestas objetivas, una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 2,8 meses y de supervivencia global de 8,2 meses.

Recientemente se ha comunicado y publicado los resultados del estudio JASINT1. Es un estudio fase II aleatorizado que valoraba la actividad de dos combinaciones diferentes de vinflunina en pacientes no tributarios de recibir cisplatino. Los pacientes recibieron tratamiento con la combinación de carboplatino-vinflunina o bien de vinflunina-gemcitabina. La idea fue valorar la eficacia y toxicidad de las dos combinaciones para establecer la mejor combinación que pudiera compararse con carboplatino gemcitabina en un estudio futuro. Se incluyeron 69 pacientes todos con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. Las características de los pacientes y los criterios de riesgo fueron similares en los dos grupos. No hubo diferencias significativas respecto a la eficacia de ambos tratamientos como podemos ver en la tabla. La mediana de supervivencia global fue de 14 meses para los pacientes tratados con carboplatino-gemcitabina y de 12,8 meses para los tratados con vinflunina-gemcitabina. La toxicidad fue superior en los pacientes tratados con carboplatino gemcitabina con una tasa de neutropenias grado 3/4 de una 68% frente a un 38%, trombopenia grado 3/4 de un 21% frente a un 6%, siendo el resto de las toxicidades importantes de una frecuencia similar en las dos ramas de tratamiento. Con toda esta información se ha decidido poner en marcha el estudio JASINT 2 en el que se compara la combinación de vinflunina-gemcitabina con carboplatino gemcitabina (Tabla I). El objetivo principal es comparar la supervivencia libre de enfermedad sin toxicidad grave aguda.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bellmunt J, Theodore C, Demkow T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared to best supportive care alone after a platinum containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-4461.
2. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2013;24:1466-1472.
3. García-Donas J, Pérez-Valderrama B, Font A, et al. MAJA trial: maintenance vinflunine post cisplatin chemotherapy (CT) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). Preliminary analysis of a randomized placebo controlled phase II trial. SOGUG 2011-02 ECCO meeting Viena; 2015.
4. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1) *Ann Oncol* 2015.



# Radio-223: supervivencia global en cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

En los últimos años, el panorama terapéutico del cáncer de próstata resistente a castración metastásico (mCRPC) ha cambiado drásticamente. Hemos asistido al desarrollo de nuevas terapias con impacto en la supervivencia global (SG) de los pacientes, que se han ido incorporando a la práctica clínica diaria. En el caso del Radio-223, nos encontramos con una opción terapéutica distinta a las habituales (no es quimioterapia ni tratamiento hormonal), pues se trata de un radiofármaco que, a diferencia de otros, mejora la SG de los pacientes con mCRPC.

Radio-223 es un radioisótopo emisor de partículas alfa; estas partículas se caracterizan por una superior transferencia lineal de energía y una menor capacidad de penetración en comparación con otras emisiones, como las partículas beta producidas por otros radioisótopos usados hasta el momento (samario, estroncio). Por este mecanismo de acción, se incorporan al hueso y provocan una mayor letalidad sobre las células tumorales circundantes, pero con un menor daño sobre el tejido sano (médula ósea) adyacente.

La actividad del Radio-223 se testó en el ensayo fase III ALSYMPCA (Fig. 1). En este estudio aleatorizado, doble ciego, se incluyeron pacientes con mCRPC y afectación ósea, con ausencia de metástasis viscerales, y que presentarían síntomas en relación con las metástasis óseas. Se reclutaron tanto pacientes que ya habían recibido quimioterapia con docetaxel, como pacientes considerados no elegibles para docetaxel (por situación clínica o por rechazo del paciente).

Un total de 921 pacientes fueron randomizados, en un esquema 2:1, a recibir Radio-223 (50 kBq/kg cada 28 días, hasta un total de 6 dosis) o placebo. El análisis intermedio se realizó tras los primeros 314 eventos, y a la vista de los resultados se decidió parar el estudio, dado que ya se evidenció un beneficio en SG a favor de Radio-223. En el posterior análisis actualizado, publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2013, se observó una mediana de SG para el brazo de Radio-223 de 14,9 meses, frente a 11,3 meses para el brazo de placebo (HR 0,7,  $p > 0,001$ ). Todos los objetivos secundarios analizados (tiem-

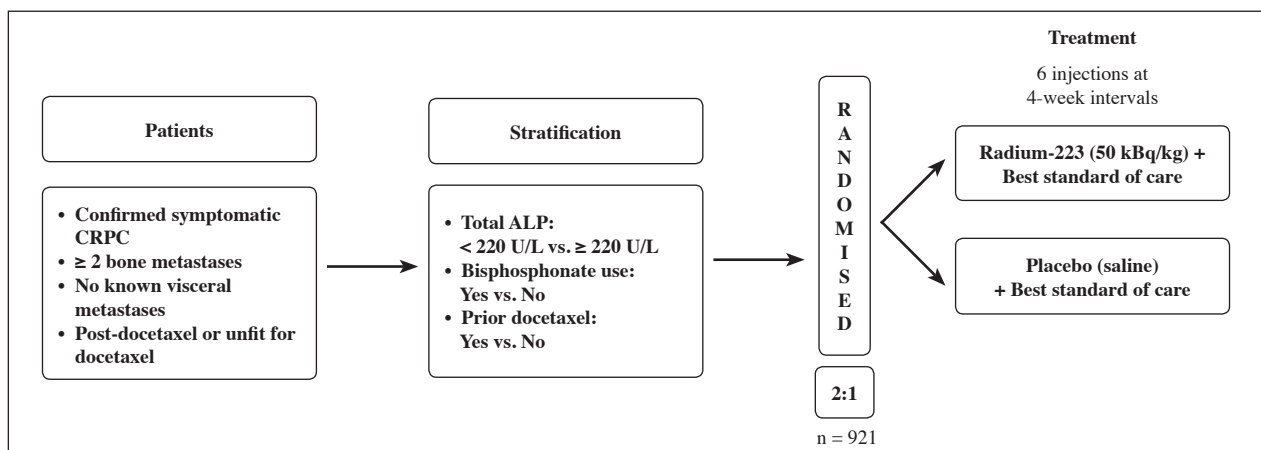


Fig. 1. Diseño del ensayo ALSYMPCA.

po hasta primer evento óseo sintomático, tiempo hasta aumento de fosfatasa alcalina, tiempo hasta aumento de PSA) fueron favorables al brazo de Radio-223. Así mismo, en el análisis de subgrupos, todos ellos obtuvieron beneficio de Radio-223, independientemente del nivel de fosfatasa alcalina basal, uso basal de opioides, uso previo de docetaxel o número de metástasis óseas.

En cuanto al análisis de toxicidad, se observó un perfil de eventos adversos muy favorable, siendo prácticamente superponible al observado en los pacientes asignados al brazo de placebo, sin identificarse diferencias significativas en el porcentaje de toxicidad grado 3-4 (Tabla I). Únicamente cabe destacar un discreto aumento de la trombopenia grado 3-4 (6% vs. 3%), así como todos los grados de diarrea (25% vs. 15%, sin diferencias en diarrea grado 3). También se llevó a cabo un análisis de calidad de vida, que resultó favorable al brazo de Radio-223.

Por lo tanto, Radio-223 es un fármaco que impacta en SG y en calidad de vida, con un perfil de toxicidad muy favorable, y un mecanismo de acción único y diferente a otras alternativas terapéuticas en el escenario del paciente con mCRPC. Su uso está indicado en pacientes sintomáticos con mCRPC y metástasis óseas, en ausencia de enfermedad visceral. Dado su perfil de toxicidad y su mecanismo de acción, actualmente existen varios ensayos clínicos en marcha testando su combinación con otros agentes (enzalutamida, abiraterona, docetaxel) en diferentes indicaciones dentro del contexto del mCRPC.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. 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.

TABLA I  
PERFIL DE TOXICIDAD DEL RADIO-223

	<i>Radio-223</i>	<i>Placebo</i>
Cualquier evento adverso	93%	96%
Cualquier evento adverso G3-4	56%	62%
Evento adverso severo (SAE)	47%	60%
Discontinuación por evento adverso	16%	21%
<i>Eventos adversos de interés</i>		
Diarrea (todos los grados)	25%	15%
Diarrea G3-4	2%	2%
Trombopenia (todos los grados)	12%	6%
Trombopenia G3-4	6%	3%
Dolor óseo	50%	62%
Compresión medular	4%	8%

2. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium 223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:738-46.
3. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium 223 dichloride in patients with castration resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-406.
4. Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. *Nat Rev Urol* 2015;12:340-56.
5. Anido U, Fernández O, Afonso FJ, et al. Radium-223 dichloride: a new paradigm in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:339-48.

# Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Papel del cabazitaxel en la secuenciación de los tratamientos

SERGIO VÁZQUEZ ESTÉVEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo*

El adenocarcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente en los varones occidentales y una de las principales causas de muerte por cáncer. Aunque la terapia de deprivación androgénica (TDA) es inicialmente efectiva para el tratamiento de la enfermedad metastásica, el cáncer de próstata acaba haciéndose resistente a la castración (CPRCm) tras una mediana de 2 a 3 años de iniciar la TDA.

A pesar del gran arsenal terapéutico de que disponemos en la actualidad, la mediana de supervivencia para el CPRCm es de 48 meses, y 15 a 18 meses tras docetaxel.

Cabazitaxel es un taxano de segunda generación, que actúa estabilizando los microtúbulos, uniéndose a la  $\alpha$ -tubulina. Aunque tanto docetaxel como cabazitaxel se unen a la  $\alpha$ -tubulina, en el estudio TROPIC se demostró que cabazitaxel es activo tras fracaso a docetaxel (1). En estudios *in vitro* recientes parece demostrarse que cabazitaxel tiene un elevado impacto en las vías del ciclo celular y la organización de la cromatina en comparación con docetaxel, que parece actuar más sobre las vías de transcripción y reparación, además de alcanzar unas concentraciones mayores intratumorales, todo lo cual puede estar relacionado con la actividad citotóxica y citostática más potente del cabazitaxel (2,3). En el primero de estos estudios no parece que, a concentraciones nanomolares, clínicamente activas, los taxanos tengan actividad sobre la localización intracelular del receptor androgénico (RA) (2), como se había publicado en otros estudios previos, también *in vitro* (4,5).

Estudios retrospectivos sugieren que cabazitaxel, en contraste con docetaxel, es activo en el CPRCm tras las nuevas terapias hormonales. En un trabajo recientemente publicado se demuestra la eficacia *in vivo* de cabazitaxel en tumores de próstata resistentes a la enzalutamida (6). Estos resultados parecen confirmarse en un subanálisis de 114 pacientes del estudio fase II CABARESC, un estudio fase II randomizado, diseñado con otro objeti-

vo y todavía en fase de reclutamiento (7) y otros estudios retrospectivos (8,9), en que se aprecian datos de eficacia de cabazitaxel tras abiraterona y enzalutamida post-docetaxel. Todo esto parece estar en relación con una menor dependencia del cabazitaxel de la vía del RA que el docetaxel, y, a la espera de su confirmación en estudios prospectivos específicamente diseñados con este objetivo, son datos a tener en cuenta dado en progresivo mayor uso de abiraterona y enzalutamida en primera línea de CPRCm, y la existencia de una posible resistencia cruzada entre ambos fármacos, al menos usados de modo consecutivo.

Otro factor a tener en cuenta en el uso de cabazitaxel es la duración desde el inicio de la TDA hasta que el cáncer de próstata se hace refractario a la castración, más que la duración del tratamiento hormonal previo. Un estudio retrospectivo de 173 pacientes recientemente publicado demuestra que un tiempo hasta la refractariedad < 12 meses es predictivo de una menor eficacia de las terapias dirigidas al RA (10).

Por otra parte en un estudio fase II de 37 pacientes publicado en junio de 2015, se aprecia que la detección de la variante *splice 7* del RA (AR-V7), al contrario que ocurre con abiraterona y enzalutamida, no se asocia con resistencia primaria a los taxanos. Un hecho a tener en cuenta es la existencia de un 58% de conversiones de AR-V7 positivo a AR-V7 negativo tras progresión a taxanos (11). En otro estudio prospectivo en que se incluyeron 29 pacientes tampoco se encontró relación entre la eficacia de cabazitaxel y la detección de AR-V7 (12).

La pérdida de función del gen del retinoblastoma (RB) está presente en un 30% de los CPRCm y parece relacionada con fenotipos más agresivos, vía acumulación nuclear del RA y sobreexpresión de este, por lo que ya existen datos publicados que sugieren una menor eficacia de los tratamientos hormonales y una mayor sensibilidad a los tratamientos quimioterápicos para estos pacientes (13,14).

En conclusión, y aparte de factores clínicos ya conocidos, basados en estudios retrospectivos y subanálisis de estudios prospectivos (15), van surgiendo otros datos que sugieren una ausencia de resistencia cruzada entre cabazitaxel y los nuevos agentes hormonales dirigidos al RA, usados en primera línea o post-docetaxel, y que consolidan su papel en el escenario de fallo a docetaxel tras la generalización del uso de estos agentes hormonales en primera línea. Es altamente probable que en un futuro no muy lejano, biomarcadores como el gen supresor del RB o la determinación de AR-V7, entre otros, nos ayuden a seleccionar el tratamiento más adecuado para nuestros pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- de Bono JS, Oudard S, Ozgoroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
- de Leeuw R, Berman-Booty LD, Schiewer MJ, et al. Novel actions of next-generation taxanes benefit advanced stages of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:795-807.
- Azarenko O, Simiyun G, Mah J, et al. Antiproliferative mechanism of action of the novel taxane cabazitaxel as compared with the parent compound docetaxel in MCF7 breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2014;13:2092-2103.
- van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3821-3830.
- Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70:7992-8002.
- van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldan CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:981-985.
- van Soest RJ, Nieuweboer AJM, de Morrée ES, et al. The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2562-2569.
- Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L, et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2015;68:228-235.
- Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66:459-465.
- Loriot Y, Eymard JC, Patrikidou A, et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:1946-1952.
- Antonarakis ES, Lu Ch, Luber B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(5):582-591.
- Ostenk 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;68:939-945.
- Sharma A, Comstock C, Knudsen ES, et al. Retinoblastoma tumor suppressor status is a critical determinant of therapeutic response in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2007;67(13):6192-6203.
- Sharma A, Yeow WS, Ertel A, et al. The retinoblastoma tumor suppressor controls androgen signalling and human prostate cancer progression. *J Clin Invest* 2010;120(12):4478-4492.
- Gallardo E, Arranz JA, Maroto JP, et al. Expert opinion on chemotherapy use in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(2):357-367.

# Nuevos avances en cáncer renal. La inmunooncología como alternativa

JESÚS GARCÍA-DONAS

*Centro Integral Oncológico Clara Campal. Madrid*

A pesar del papel que históricamente habían jugado fármacos como la interleukina-2 o el interferón en cáncer renal, poco hacía prever la revolución que los nuevos agentes inmunoterápicos supondrían en este tumor.

Desde la comunicación de los primeros estudios fase I (Topalian et al. NEJM 2012) con nivolumab, se han sucedido de forma vertiginosa las evidencias de la utilidad de los llamados *checkpoint inhibitors* (anticuerpos antiPD1 como antiPD-L1) en esta enfermedad.

Así, la reciente comunicación por Motzer et al. (NEJM 2015) del estudio pivotal que comparó nivolumab frente a everolimus tras fallo de la terapia antiangiogénica, ha permitido su aprobación por las agencias reguladoras en esta indicación.

Sin embargo, existen numerosas incógnitas que este nuevo escenario nos plantea. Por un lado, y a pesar del claro impacto en supervivencia global, siguen siendo numerosos los casos que no obtendrán un beneficio del

tratamiento. Esta circunstancia ha dado lugar a una búsqueda intensiva de biomarcadores, llegándose a diseñar de forma específica ensayos clínicos con este objetivo concreto (Choueiri et al. ASCO 2016).

Lamentablemente, los frutos han sido escasos y no extrapolables a la práctica asistencial.

Por otro lado, están en desarrollo diversos estudios donde las combinaciones de varios agentes inmunoterápicos entre sí o con fármacos antiangiogénicos, parecen estar obteniendo resultados prometedores que podrían volver a cambiar la forma en que concebimos y tratamos este tumor.

En definitiva, nos encontramos en un momento histórico donde nuestra habilidad para obtener el mejor rendimiento de estas terapias va a ser puesta a prueba.

Mantener la integración del conocimiento molecular con el clínico, será la clave que permita seguir considerando el cáncer renal como paradigma de investigación traslacional aplicable a la vida real.



## Eficacia y calidad de vida en cáncer renal avanzado. La experiencia con pazopanib refuerza la evidencia

BEGOÑA PÉREZ VALDERRAMA

*Servicio de Oncología Médica. Hospitales Universitarios 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- $\alpha$  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 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 sólo citoquinas, 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 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 semanas segui-

do 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 el mundo real.

Recientemente se han publicado 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, validar la clasificación del *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) para pazopanib en primera línea, y evaluar la efectividad de los tratamientos de segunda línea tras pazopanib. La tasa de respuestas de pacientes tratados con pazopanib en primera línea fue del 30,3% (RF: 44%; RI: 30% M 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 (12).

Además, el estudio SPAZO evaluó la efectividad del tratamiento de segunda línea tras pazopanib en la práctica clínica rutinaria, 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 nuestro estudio fue similar a las reportadas tras otros tratamientos diana tales como sunitinib (13) (Tabla II).

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%		Datos no publicados		
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  
EFECTIVIDAD DE TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES EN PROGRESIÓN A PAZOPANIB (n = 95)

	Tratamiento de 2.ª línea tras progresión a pazopanib				
	Todos los pacientes	Cualquier anti-VEGF	Cualquier imTOR	Axitinib en 2.ª línea	Everolimus en 2.ª línea
n	95	43	52	27	49
TR + EE	41,5%	43,3%	40%	44,4%	40,6%
SLP mediana (meses) (IC 95%)	4,7 (2,4-6,9)	6,1 (3,1-9)	3,8 (1,9-5,7)	6,5 (3,3-9,7)	4,7 (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)	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)

EFECTIVIDAD DE TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES EN PROGRESIÓN A PAZOPANIB (n = 95)

	<i>Tratamiento de 2.ª-línea tras progresión a pazopanib</i>				
	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Cualquier anti-VEGF</i>	<i>Cualquier imTOR</i>	<i>Axitinib en 2.ª línea</i>	<i>Everolimus en 2.ª línea</i>
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) (95% CI)	9,43 (7,5-11,3)	10,3 (7,6-13)	8,7 (5,6-11,7)	9,4 (7,2-11,7)	8,5 (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 progression. 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 favourable; 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;27:3584-3590.
- 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;370:2103-2111.
- 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; 28:2137-2143.
- 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;28:1061-1068.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281.
- 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: 475-480.
- 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; 28:1061-1068.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1287-96.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
- 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.
- 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; 32:1412-1418.
- 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* 2015 *Ann Oncol* (2015) Doi: 10.1093/annonc/mdv601.
- Arranz Arija JA, Pérez-Valderrama B, González-Larriba, JL, 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.

# Inmunooncología: nuevas líneas de investigación y siguientes pasos

LUIS DE LA CRUZ MERINO

*Sección Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

La inmunoterapia del cáncer es una estrategia terapéutica con una larga historia desde finales del siglo XIX, sin embargo no es hasta fechas recientes cuando se ha reconocido su potencial beneficio en el tratamiento de una amplia gama de tumores sólidos y hematológicos. Existe suficiente evidencia científica para asegurar que el sistema inmune en condiciones normales puede reconocer y destruir de manera natural las células tumorales. Sin embargo, los tumores en su curso evolutivo casi de manera universal inducen progresivamente un microambiente inmunosupresor, hostil a las células efectoras, lo que viene a considerarse como el escape inmunológico del cáncer (teoría de la inmunoección) (1).

La inmunoterapia del cáncer se fundamenta en los efectos antitumorales indirectos sobre las células tumorales ocasionados a través del sistema inmunitario del paciente. Recientemente se ha postulado el denominado ciclo de inmunidad y cáncer, que enumera los sucesivos eventos necesarios para una activación efectiva de los linfocitos T efectoras, con el consiguiente reconocimiento de la célula tumoral para su destrucción final por linfocitos citotóxicos (2). En los diferentes pasos que componen el ciclo inmunidad y cáncer se puede intervenir con terapias inmunológicas. En este sentido, los anticuerpos monoclonales frente a proteínas moduladoras de la respuesta inmune o “immune checkpoints” están suponiendo una revolución en el tratamiento del cáncer ya que se trata de una terapia inmune “dirigida”, no empírica, avalada por un desarrollo pre-clínico y clínico metodológicamente impecable que ha demostrado una elevada actividad en cánceres de muy diferente estirpe (melanoma, cáncer de pulmón, linfomas, tumores génito-urinario, digestivos, etc.). Asimismo, esta estrategia terapéutica ha introducido nuevos paradigmas en oncología, como son los criterios de respuesta inmune, la

toxicidad inmuno-relacionada y nuevos conceptos en la investigación clínica (“basket trials”, revisión de los análisis estadísticos de supervivencia global, etc.) (3,4). Otro aspecto de enorme interés estriba en que los anticuerpos inmunomoduladores pueden combinarse con otro tipo de terapias “clásicas” como la quimioterapia, la radioterapia y las terapias dirigidas, que también pueden efectivamente potenciar la respuesta inmune antitumoral. El mecanismo principal por lo que esto ocurre parece residir en la inducción de una muerte celular inmunogénica con la liberación de una serie de moléculas endógenas que son detectadas como señales de peligro por el sistema inmune. Estas moléculas endógenas se conocen como “damage-associated molecular patterns” (DAMPs) (5-7).

En cualquier caso, todavía existe escasa evidencia clínica relativa al eventual beneficio de estrategias combinadas de quimioterapia y/o radioterapia con los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos a proteínas moduladoras de la respuesta inmune (inmunidad activa). Existen numerosos ensayos clínicos en marcha que tratarán de resolver esta cuestión.

Para monitorizar la evolución de los pacientes tratados con inmunoterapia se están estudiando numerosos marcadores analíticos séricos y tisulares. En este sentido, parece que la carga mutacional total (“mutational burden”) y determinadas firmas de expresión génica que traducen la existencia de neoantígenos inmunogénicos, así como el análisis del microambiente inmune, linfocitos infiltrantes de tumor y sus subtipos, PD1, PD-L1, etc. podrían seleccionar poblaciones de pacientes con mayor probabilidad de respuesta a *immune checkpoint inhibitors* (8,9). Existe una intensa actividad investigadora en este ámbito para encontrar biomarcadores analíticos o tisulares validados con valor predictivo y/o para monitorizar el eventual beneficio de la inmunoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle Volume 39, Issue 1, p1-10, 25 July 2013.
3. Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2014; 3: e27297.
4. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-571. Doi: 10.1038/nature13954.
5. Fucikova J, Moserova I, Urbanova L, et al. Prognostic and Predictive Value of DAMPs and DAMP-Associated Processes in Cancer. *Front Immunol* 2015;6:402. Published online 2015 August 7.
6. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 215-233.
7. Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014; 5(24): 12472-12508.
8. Pandha H, Pawelec G. Immune checkpoint targeting as anti-cancer immunotherapy: promises, questions, challenges and the need for predictive biomarkers at ASCO 2015. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(9):1071-4.
9. Chang S, Kohrt H, Maecker HT. Monitoring the immune competence of cancer patients to predict outcome. *Cancer Immunol Immunother* 2014 63(7):713-719.



## Estado del arte del tratamiento del CPCNP EGFRm+

PILAR LIANES BARRAGÁN

*Hospital de Mataró. Barcelona*

Una mejor comprensión de las vías moleculares que conducen a malignidad en NSCLC ha llevado al desarrollo de agentes que se dirigen a las vías moleculares específicas en las células malignas. La terapia puede entonces ser individualizada sobre la base de la anomalía específica, si las hay, presentes en un paciente dado.

La terapia sistémica para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con una mutación activadora en el receptor del factor de crecimiento epidérmico permite un tratamiento específico y preciso con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) que ha cambiado la historia natural de los pacientes con cáncer avanzado de pulmón.

Múltiples técnicas fiables están disponibles para detectar mutaciones de EGFR en tejido y se están validando métodos de detección en sangre mediante biopsia líquida.

Las mutaciones en la tirosina quinasa del EGFR se observan en aproximadamente el 15 por ciento de adenocarcinoma NSCLC en población caucásica y se producen más frecuentemente en mujeres y no fumadores. En las poblaciones de Asia, la incidencia de mutaciones de EGFR es sustancialmente mayor.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico tirosina quinasa (TKIs) (erlotinib, gefitinib, afatinib) pueden prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (NSCLC) que contiene un activador mutación en EGFR en comparación con platino basado dobles de quimioterapia. Sin embargo, estos agentes tenían poco o ningún efecto sobre la supervivencia global en grandes ensayos clínicos, probablemente debido a la utilización de estos agentes como tratamiento de segunda línea después de la progresión en la quimioterapia.

Solo se ha realizado un ensayo clínico que comparan las diferentes EGFR TKIs entre sí (Lux Lung 7 gefitinib vs. afatinib que será presentado en ESMO ASIA en diciembre 2105).

Los datos de 13 ensayos de fase III en el que un TKI EGFR se comparó con quimioterapia basada en platino se resumen en un meta-análisis que incluye datos de 2.620 pacientes (1.475 mutación EGFR positivos y 1.145 mutaciones negativas). La supervivencia libre de progresión fue significativamente prolongado (hazard ratio [HR] 0,43; IC del 95%: 0,38 a 0,49), mientras que no se observó ningún efecto sobre la supervivencia (HR 1,01; IC del 95%: 0,87 a 1,18).

La actividad de EGFR TKIs se ilustra mediante los ensayos clínicos clave con cada uno de estos agentes.

Gefitinib se comparó con quimioterapia citotóxica como tratamiento inicial en tres ensayos aleatorios en pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores contenían mutaciones activadoras del EGFR.

Los datos más extensos provienen del ensayo IPASS, en el que 1.217 pacientes fueron asignados aleatoriamente a gefitinib o carboplatino más paclitaxel. Los pacientes se incluyeron en base a criterios clínicos compatibles con la capacidad de respuesta a gefitinib; todos eran de Asia, tenían adenocarcinoma y eran no fumadores o ex fumadores. Para toda la cohorte, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor con gefitinib en comparación con la quimioterapia (tasa libre de progresión de 12 meses 25 frente a 7 por ciento, HR de 0,74). La diferencia en la supervivencia global no fue estadísticamente significativa (mediana de 18,8 frente a 17,4 meses, HR 0,90, 95% CI 0,79-1,02). Mutaciones de EGFR estuvieron presentes en el 60 por ciento de los 437 pacientes evaluables; Entre estos, 96 por ciento tenía ya sea una delección del exón 19 o la mutación L858R exón 21. Para los pacientes cuyos tumores contenían una mutación EGFR, la supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente con gefitinib en comparación con carboplatino más paclitaxel (mediana de 9,5 frente a 6,3 meses, HR para la progresión 0.48). Para aquellos que no tenían una mutación EGFR, la super-

vivencia libre de progresión fue significativamente más corta con gefitinib (mediana de 1,5 frente a 6,5 meses, HR 2,85 para la progresión; IC del 95%: 2,05 a 3,95). La diferencia en la supervivencia global no fue estadísticamente significativa (mediana de 11,2 frente a 12,7 meses, HR de 1,18).

Erlotinib se ha comparado con la quimioterapia en varios ensayos aleatorios en pacientes con EGFR mutado cáncer de pulmón, que se resumen a continuación, todo lo cual demostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión con erlotinib, pero no en la supervivencia global. Esto probablemente refleja el efecto que los tratamientos posteriores tienen en la supervivencia global, sobre todo teniendo en cuenta que estaba permitido el cruce a la progresión.

En el EC Optimal 154 pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib o gemcitabina más carboplatino. El tratamiento con erlotinib mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia (13,1 frente a 4,6 meses, HR 0,16, IC 95% 0,10-0,26). Del mismo modo, la tasa de respuesta objetiva fue mejorada con erlotinib (83 frente a 36 por ciento). La supervivencia global en pacientes tratados con erlotinib versus quimioterapia no fue significativamente diferente (22,8 frente a 27,2 meses, HR 1,19; IC del 95%: 0,83 a 1,71).

En el EC EURTAC 174 pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib o una quimioterapia basada en platino. Supervivencia libre de progresión, se incrementó con erlotinib en comparación con la quimioterapia (9,7 frente a 5,2 meses, HR 0,37; IC del 95%: 0,25 a 0,54). No hubo diferencias en la supervivencia global en los grupos de erlotinib versus quimioterapia (19,3 frente a 19,5 meses, HR 1 · CI 04, 95% 0 · 65-1 · 68).

Más recientemente un afatinib un TKI inhibidor irreversible de EGFR ha demostrado que tiene actividad clínica en múltiples ensayos clínicos.

Afatinib se comparó con la quimioterapia como terapia inicial para CPNM avanzado en dos, ensayos de fase III en pacientes cuyos tumores contienen mutaciones activadoras. La eficacia de afatinib en este escenario se ilustra con los resultados de la fase III Lux-3, en el que 345 pacientes no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con afatinib o cisplatino-pemetrexed. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con afatinib en comparación con la quimioterapia (mediana de 11,1 meses frente a 6,9 meses, 12 meses de tasa libre de progresión 51 frente a 21 por ciento, HR 0,58; IC 95% 0,43-0,78).

Un segundo estudio de fase III se realizó en 364 pacientes asiáticos (Lux-Lung 6), en el que se comparó con gemcitabina más cisplatino. Resultados similares se observaron con afatinib que resulta en un aumento de la supervivencia libre de progresión (11,0 frente a 5,6 meses) y una mejor tasa de respuesta (67 frente a 23 por ciento).

Cuando se analizaron los datos de los ensayos combinados basados en la mutación específica presente, un

beneficio estadísticamente significativo se observó en la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con el exón 19. Hubo un beneficio significativo en libre de progresión, pero no para la supervivencia global para aquellos con la mutación L858R.

El tratamiento con un TKI del EGFR se continúa generalmente hasta que haya progresión de la enfermedad. En el EC IMPRESS 265 pacientes con CPNM cuyo tumor contenía una mutación activadora de EGFR fueron tratados tras la progresión a gefitinib con quimioterapia más gefitinib versus quimioterapia sola.

Este ensayo encontró que la continuación de gefitinib en combinación con la quimioterapia no prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia sola, y había una sugerencia de la supervivencia general más corta cuando se continuó gefitinib en combinación con quimioterapia.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
2. 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: 2129-2139.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). *J Clin Oncol* 2003;21:2237-2246.
4. Giaccone G, Herbst RS, Manegold, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-784.
5. Li T, Kung HJ, Mack PC, et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31:1039-1049.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
7. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
8. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
12. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL,

- CTONG-0802): A multicentre open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742.
13. 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;31:3327-3334.
  14. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213-222.
  15. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-988.
  16. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUXLung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase III trials. *Lancet Oncol* 2015;16: 141-151.

# El papel de la biopsia líquida en cáncer de pulmón

ENRIC CARCERENY COSTA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona*

En la última década, el cáncer de pulmón se ha convertido en la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Además, la supervivencia global a 5 años se sitúa tan solo en el 16% para todos los estadios. Dicha supervivencia sólo ha mejorado mínimamente en la última década.

Recientemente, un mejor conocimiento de las alteraciones moleculares que subyacen al desarrollo del cáncer de pulmón, que definen un subgrupo de enfermedades bajo el mismo nombre, ha permitido una mejoría en la supervivencia, al menos en estas subpoblaciones de pacientes. El descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica ha llevado al desarrollo de tratamientos dirigidos que ha mejorado los datos de eficacia y calidad de vida en estos subgrupos de paciente. Primero fue el descubrimiento de las mutaciones EGFR y su tratamiento dirigido, seguido posteriormente de los reordenamientos de ALK. Pero a estos, les siguieron otros muchos (como los reordenamientos de ROS1, las mutaciones de BRAF, las mutaciones de HER 2 o las alteraciones en el gen MET,..) con una frecuencia cada vez menor, pero con la capacidad de cambiar el curso de la enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón cuando son descubiertas y tratadas adecuadamente.

La mayoría de pacientes que acceden a estos tratamientos lo hacen a través de la determinación del perfil molecular de sus tumores a través de un análisis molecular de la biopsia que dio el diagnóstico. Sin embargo, las principales dificultades de estos tratamientos dirigidos frente a mecanismos de adicción oncogénica, es la escasez de muestra, la relativa baja frecuencia de estas alteraciones y la aparición inevitable de resistencias. Estos hechos hacen necesario el desarrollo de técnicas no invasivas, con la capacidad de detectar y monitorizar a tiempo real distintos biomarcadores que nos permitan dirigir y adaptar el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

La biopsia líquida, podría proporcionar una estrategia terapéutica ideal para estos pacientes, permitiendo un tratamiento a medida tanto en el diagnóstico, como a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La biopsia líquida es un método no invasivo que puede ayudar en el diagnóstico, a determinar el pronóstico y en monitorizar el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. Esta atractiva aproximación está actualmente desarrollándose por múltiples investigadores, para obtener una herramienta complementaria a la biopsia sólida para la detección y seguimiento de alteraciones genómicas en pacientes con cáncer metastásico, que nos permita un tratamiento lo más ajustado posible. Además, la biopsia líquida puede ser repetida de una manera sencilla, durante el seguimiento de los pacientes permitiendo un control de la eficacia del tratamiento y permitiendo la detección de las alteraciones moleculares que aparecen como resultado del desarrollo de resistencias a dicho tratamiento dirigido. Por otro lado, la biopsia líquida puede ser una herramienta que nos permita un rápido acceso a la determinación de biomarcadores en pacientes frágiles con cáncer de pulmón donde la biopsia sólida es inaccesible o muy compleja para realizarla o repetirla. Es importante recordar también, que la información obtenida a través de la biopsia líquida nos puede permitir aumentar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología del cáncer de pulmón y de los procesos que intervienen en el desarrollo de metástasis.

El término “biopsia líquida” define un grupo de aproximaciones potenciales que utilizan la sangre para detectar una serie de biomarcadores que son transportados en ella, y que pueden influir en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con cáncer. Algunos de estos biomarcadores probablemente serán introducidos próximamente en la práctica clínica de nuestros pacientes. Sin embargo, el éxito de esta herramienta depende de una robusta validación en estudios prospectivos,

independientes y suficientemente amplios. Un consenso estricto, definió la biopsia líquida como un test en sangre para determinar la valoración citopatológica de las células tumorales circulantes (CTCs), sin embargo, bajo la etiqueta de biopsia líquida se incluyen diferentes biomarcadores sanguíneos que incluyen las CTCs, pero también otros biomarcadores como el ADN tumoral circulante, el RNA tumoral circulante o los microRNAs.

Aunque la biopsia líquida posee un gran potencial en la detección y la monitorización de las enfermedades, y concretamente en el cáncer de pulmón, existen aún muchas incógnitas por resolver como la falta de consenso sobre las técnicas de elección que implican varias metodologías, como el tipo de muestra preferente, las condiciones de manejo y conservación, las moléculas candidatas a ser estudiadas o la técnica de detección más apropiada. Además, la introducción de errores técnicos que pueden introducir células o moléculas contaminantes puede llevar a errores de interpretación o estadísticos. La estandarización y reproducibilidad de todos los pasos de la técnica debe ser una prioridad a la hora de desarrollar dichas técnicas, para disminuir los posibles errores.

El objetivo final del desarrollo de esta tecnología debe ser el desarrollo de un sistema útil, sensible y en tiempo real que permita el uso de la sangre como fuente de información para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los paciente con cáncer en la práctica clínica diaria.

La implementación en un futuro cercano de la biopsia líquida en cáncer de pulmón es extremadamente atractiva y puede permitir una optimización en la clínica diaria de los pacientes con mecanismos de adicción oncogénica. Las innovaciones recientes y la sofisticación de las técnicas para la detección de CTCs, ADN circulante y ARN circulante pueden dar lugar a una pequeña revolución en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, es necesaria la validación en cohortes independientes de pacientes que pongan en contexto esta tecnología.

Muchas preguntas quedan por resolver en los próximos años en relación a la biopsia líquida: ¿cuándo y cómo la biopsia líquida se podrá usar de manera rutinaria a los pacientes con cáncer de pulmón?, ¿cuál será la correlación entre la biopsia sólida y la líquida en los pacientes con cáncer?, ¿o si el coste de dicha tecnología será asumible por los sistemas actuales de salud?



# Estado del arte en neoadyuvancia para cáncer de mama

LUCÍA GONZÁLEZ CORTIJO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Quirón. Madrid*

El tratamiento neoadyuvante, inicialmente diseñado para el abordaje de tumores inoperables y para intentar un manejo conservador en tumores que de otra manera hubieran sido candidatos a cirugía radical, se ha convertido en escenario habitual en las consultas de cáncer de mama. Aunque el beneficio en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global con respecto a la adyuvancia no ha sido demostrado salvo en el carcinoma inflamatorio (1), este abordaje permite incluso evitar la linfadenectomía en pacientes que presentaban afectación axilar al diagnóstico, aunque esta posibilidad aún está siendo explorada en varios estudios.

Los tumores que mejor responden a la quimioterapia neoadyuvante son los HER2 positivos (especialmente con receptores hormonales negativos) y los triples negativos, en los que la respuesta al tratamiento es un dato pronóstico importante (2-5).

En los primeros, la adición de las terapias ha permitido aumentar las tasas de respuestas completas patológicas (RCp) de forma significativa. En el estudio NOAH (6) el grupo del trastuzumab consiguió una tasa de RCp del 43% frente al del 20% del grupo control y el estudio NEOALTTO demostró un sorprendente aumento de la misma con la combinación de lapatinib y trastuzumab (7). La adición de pertuzumab al trastuzumab y docetaxel mejoró la tasa de RCp del 29% al 45.8% en el estudio NeoSphere (8,9) con tendencia al beneficio en supervivencia libre de enfermedad, y en el estudio TRYPHAE-NA se ha objetivado una espectacular tasa de RCp del 66.2% en el régimen sin antraciclina (10). Estos datos han permitido la aprobación del pertuzumab en neoadyuvancia por la FDA y la EMA.

En los tumores triples negativos se obtienen también importantes tasas de RCp y se están explorando nuevas alternativas de tratamiento, dado el mal pronóstico inicial de estos tumores. El nab-paclitaxel ha demostrado recientemente en el estudio GeparSepto un aumento de

casi el doble de RCp con respecto al paclitaxel convencional (11) y el carboplatino también parece que es una droga que aporta beneficio en la tasa de RCp (12,13), aunque a costa de mayor toxicidad digestiva y hematológica, y está aún por ver su mejor forma de administración y dosificación.

El bevacizumab ha obtenido resultados contradictorios en los diferentes estudios y, por el momento, no se recomienda su administración indiscriminada en pacientes con tumores triples negativos (14-17).

La importancia del abordaje neoadyuvante radica en la valoración e interpretación de la respuesta al tratamiento, y el estudio de la enfermedad residual, con el pronóstico que esta implica. Debido a la complejidad de la interpretación de las características anatomopatológicas de la enfermedad residual, los grupos BIG (Breast International Group) y NABCG (North American Breast Cancer Group) han creado unas guías que establecen una valoración multidisciplinar, con un estudio anatomopatológico riguroso, el uso de clips quirúrgicos y la reevaluación del estado de los receptores hormonales (18) (Tabla I).

El cambio en el status del receptor de estrógeno se ha visto en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y estos cambios (para negativización en tumores inicialmente RE (receptor de estrógenos) positivos y que implican positividad en tumores triples negativos en la biopsia inicial), aunque pudieran ser atribuibles a la heterogeneidad tumoral o factores técnicos, reflejan la tendencia pronóstica en estas pacientes (19).

El concepto de RCB (“Residual Cancer Burden”) en el cual se valora la enfermedad residual además de los datos clínicos al diagnóstico (tamaño tumoral, afectación axilar) se está utilizando para valorar el riesgo de recaída (20). Por otra parte, se intentan determinar biomarcadores que nos ayuden a predecir el pronóstico de pacientes con enfermedad residual. La presencia de TILs

TABLA I  
INDICACIONES, CONSIDERACIONES Y  
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA EL  
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

*Indicaciones:*

1. Enfermedad inoperable
2. Carcinoma inflamatorio
3. Deseo de cirugía conservadora
4. Paciente no candidata a cirugía

*Consideraciones:*

1. Investigación
2. Tumores HER2 y triples negativos estadios II-III
3. Axila positiva

*Contraindicaciones relativas:*

1. Tumores quimio-resistentes (lobulillar, Luminal A) (considerar terapia endocrina)
2. Estadios I

(“Tumor Infiltrating Lymphocytes”) en la enfermedad residual post-neoadyuvancia en tumores triples negativos parece que se asocia a mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (21). Además, la utilización de plataformas genéticas permitirá el tratamiento personalizado de las pacientes con RCB alto, que hasta el momento no está establecido ni estandarizado.

Se ha visto que el hecho de alcanzar una RCp tras la neoadyuvancia implica un beneficio en supervivencia, aunque estos datos no se pueden extrapolar a todas las pacientes. El aumento en las tasas de RCP al añadir trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante supuso un incremento en la SG (22), aunque la experiencia con lapatinib y bevacizumab (23,24) no ha sido la misma, y estamos pendientes del estudio APHINITY para valorar el pertuzumab, así como varios estudios con carboplatino en tumores triples negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994;74:466-76.
2. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22:128-35.
3. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C et al.: Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast cancer research and treatment* 124(1), 133-140 (2010).
4. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E et al.: Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment* 125(1), 145-156 (2011).
5. Von Minckwitz G, Loibl S, Maisch A, Untch M: Lessons from the neoadjuvant setting on how best to choose adjuvant therapies. *Breast* 20 Suppl 3, S142-145 (2011).

6. Bonnefoi H, Jacot W, Saghatelyan M, et al. Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study. *Ann Oncol* 2015;26:325-32.
7. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15:1137-46.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr 505.
10. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-84.
11. von Minckwitz et al. nab-paclitaxel at a dose of 125 mg/m2 weekly is more efficacious but less toxic than at 150 mg/m2. Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69) (SABCS 2015).
12. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
13. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
14. Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers: results from the GeparQuinto study (GBG 44). *Ann Oncol* 2013;24:2978-84.
15. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTemis): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:656-66.
16. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
17. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:310-20.
18. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015;26: 1280-91.
19. Lim SK, Lee MH, Park IH, et al. Impact of molecular subtype conversion of breast cancers after neoadjuvant chemotherapy on clinical outcome. *Cancer Res Treat* 2015 Apr 7. [Epub ahead of print]
20. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414-22.
21. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary

- chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2015;26:1518.
22. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr 503.
  23. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, 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(suppl 5s):abstr LBA4.
  24. Miller K, O'Neill AM, Dang CT, et al. Bevacizumab (Bv) in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer: final results from Eastern Cooperative Oncology Group E5103. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 5s):abstr 500.

# Valorando las alternativas terapéuticas para el cáncer de mama avanzado. PFS *online*

AGUSTÍ BARNADAS MOLINS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona*

Durante años existe un debate en relación a cuál es la variable más óptima para medir la eficacia de los tratamientos que utilizamos. De forma inicial se tuvo en consideración la respuesta al tratamiento y se relacionó con un mejor pronóstico. Más adelante se incorporó el impacto del beneficio clínico definido como la respuesta y la enfermedad estable mantenida durante más de 6 meses. Posteriormente, en el diseño de los estudios clínicos fase III se planteó como objetivo primario el encontrar diferencias en el tiempo libre de progresión (PFS) o el intervalo hasta progresión (TTP). Finalmente se propuso, en especial, en los estudios de registro que la detección de diferencias en supervivencia era la variable de eficacia más óptima para evaluar la eficacia terapéutica. La preferencia por la supervivencia se fundamentaba en su objetividad y facilidad de medición. No obstante, en enfermedades de larga duración precisaba de un largo tiempo de observación a la vez que podía estar influida por el efecto de los tratamientos posteriores (1,2). Por otra parte, también se evaluó si los incrementos de la PFS se asociaban a incrementos en la supervivencia (postulándose si las diferencias en PFS eran un subrogado de la supervivencia). En algunas enfermedades como el cáncer de colon diseminado la mediana de la supervivencia está estimada en más de dos años. En los ensayos clínicos aleatorizados cuando PFS era de una magnitud superior a los 6 meses era factible observar diferencias en supervivencia a los 12 meses, pero estas diferencias no se observaban cuando se analizaba la supervivencia a los 18 meses (3). De forma más reciente algunos autores han sugerido tener en consideración variables más dinámicas como es el tiempo del recrecimiento del tumor o la velocidad de reducción del volumen tumoral, aunque ello obliga a disponer de métodos de evaluación de imagen con una frecuencia mayor a la que hasta el momento actual utilizamos (4,5).

Para el tratamiento del cáncer de mama diseminado no se dispone de una única terapia que pueda ser considerada como un estándar. Las recomendaciones se fun-

damentan en las características biológicas de la enfermedad: fenotipo del tumor, intervalo libre de enfermedad, la respuesta previa al tratamiento, el volumen de la enfermedad. También deben ser tenidas en cuenta las características de la enferma como son la edad, la existencia de co-morbilidades, y las preferencias de la paciente.

A pesar de estas consideraciones, en muchas ocasiones no es fácil plantear la mejor estrategia terapéutica para una mujer determinada y en la actividad asistencial diaria es importante poder disponer de algunas ayudas que faciliten la toma de decisiones y a su vez se puedan compartir con las pacientes.

El Grupo GEICAM con el apoyo de Novartis y de Nature Publishing Group han desarrollado una herramienta online de acceso libre, denominada PFS Online. Esta herramienta permite estimar y visualizar los beneficios en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) de los distintos tratamientos aprobados para el cáncer de mama avanzado con el objeto de ayudar al clínico a valorar la terapia más óptima para cada paciente.

PFS online es una herramienta de acceso gratuito y se encuentra ubicada en la siguiente dirección: [www.pfsonline.es](http://www.pfsonline.es).

La primera vez que se accede es necesario registrarse y posteriormente se remite en la cuenta del correo electrónico del profesional registrado un código de acceso que permite posteriormente un acceso ilimitado.

Esta aplicación está basada en la evidencia clínica publicada en más de 500 artículos científicos, proveniente de estudios aleatorizados prospectivos y, eventualmente, de metaanálisis y, se centra en los tratamientos de primera y segunda línea del cáncer de mama diseminado.

PFS online se basa en el cálculo de la PFS, tomando como parámetro de valoración el resultado de la mediana de tiempo libre de progresión. Los resultados de este parámetro obtenidos en los ensayos clínicos han sido sometidos a una modelización matemática de comparación de

medianas de riesgo, al no existir una validación única para todos los subtipos de pacientes con todas las opciones de tratamiento, siguiendo el modelo de Weibull.

PFS online ofrece al clínico información sobre el tiempo libre de progresión de todos los tratamientos disponibles de acuerdo a su autorización y a su ficha técnica. Al mismo tiempo le permite descartar determinados tratamientos, bien porque la paciente los había recibido previamente o porque no están indicados en aquella situación. Asimismo, ofrece información complementaria, ya que incluye la información de los estudios en los que se fundamenta la estimación, así como la ficha técnica de los fármacos para facilitar una mejor guía al especialista.

Esta herramienta ya las están utilizando casi doscientos profesionales en España y se ha empezado a trabajar su implementación en países de latino-américa y posiblemente en algunos de Europa. Nuestro objetivo actual es potenciar su difusión, a la vez que mejorar sus utilidades y finalmente poder validar su utilidad mediante un estudio prospectivo que GEICAM está a punto de iniciar.

En resumen PFS online pretende ayudar al clínico en el proceso de evaluación de las diferentes alternativas

terapéuticas para el tratamiento de un cáncer de mama diseminado, su éxito real depende de la utilización de la herramienta por parte de los clínicos y de conocer realmente su valoración.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hoos A. Evolution of endpoints for cancer immunotherapy trials. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 8):viii47-viii52.
2. Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 2013; 31: 2110-2114.
3. Shi Q, De Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015; 33: 22-28.
4. Venook A, Taberero J. Progression-free survival: helpful biomarker or clinically meaningless end point? *J Clin Oncol* 2015; 33: 4-6.
5. Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional endpoints in randomized phase II trials *J Clin Oncol* 2015; 33: 36-41.



## El RE como diana molecular en el tratamiento del cáncer de mama metastásico

JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ<sup>1</sup>, CORALIA BUENO MUIÑO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

Los receptores estrogénicos (REs) son proteínas nucleares que regulan la expresión de varios genes específicos. El 80% de los cánceres de mama tienen expresión de estos receptores; en estos casos la hormonoterapia es el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta que ésta induce una regresión tumoral y aporta un beneficio clínico consistente (1). El tratamiento endocrino se basa en bloquear los REs de las células tumorales o en interferir la biosíntesis de estrógenos. Hay varias formas de terapia endocrina: la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, los moduladores selectivos de los REs (SERMs), los degradadores selectivos de los REs (SERDs) y los inhibidores de la enzima aromatasa (IAs). En general es conveniente inducir un estado de menopausia en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico (CMM) hormonosensible (2).

Hasta la fecha los IAs habían demostrado ser el tratamiento más eficaz en la primera línea del CMM RE+. (3-6). En la segunda línea, se ha confirmado que fulvestrant 500 mg es superior que la dosis de 250 mg: fulvestrant 500 consigue mayor supervivencia en las pacientes con CMM RE+ que han progresado a un tratamiento endocrino previo (7,8). Esta mayor eficacia de fulvestrant 500 ha llevado a explorar este SERD como primera línea de tratamiento en CMM RE+. Los resultados prometedores del estudio Fase2 (FIRST) apuntan que fulvestrant puede ser mejor que un IA no esteroideo en primera línea (9); esta cuestión quedará dilucidada con el estudio Fase 3 (FALCON) que está comparando anastrozol frente a fulvestrant en primera línea.

La siguiente cuestión que podría plantearse es combinar fulvestrant con un IA en la primera línea del CMM RE+. Esta combinación no está tan clara, si tenemos en cuenta que los estudios que se han realizado al respecto (SWOG 0226 y FACT) son contradictorios (10,11).

A pesar de la eficacia del tratamiento endocrino de primera línea, todas las pacientes con CMM acabaran

progresando de su enfermedad. Por esta razón, se están buscando estrategias que reviertan la resistencia al tratamiento endocrino gracias al mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia: la activación de rutas de señalización (Pi3K, HER2, FGFR, IGF-R), las rutas del ciclo y de la supervivencia celular y las mutaciones de *ESR1*.

La activación de PI3K es un punto clave de resistencia al tratamiento endocrino. BOLERO2 fue el primer ensayo clínico Fase 3 en comprobar este concepto: añadir everolimus, un inhibidor de mTOR, a exemestano mejoró de la supervivencia libre de progresión (SLP) en las pacientes con CMM que habían progresado a IA no esteroideo (12). Sin embargo, también se asoció con un incremento en la toxicidad: estomatitis, neumonitis e hiperglucemia, entre otros, que son eventos adversos más propios de una quimioterapia que de una terapia endocrina. Recientemente se han comunicado los primeros resultados del ensayo clínico BELLE2, que evalúa combinar un paninhibidor de PI3K, buparlisib, con fulvestrant en la segunda línea de CMM RE+ (13). BELLE2 demostró que la adición de buparlisib conseguía un modesto incremento de la SLP, a expensas de un notable incremento de la toxicidad. Están en curso otros estudios con inhibidores selectivos de PI3K, que son aparentemente menos tóxicos y podrían revertir la resistencia al tratamiento endocrino.

La progresión del ciclo celular de las células tumorales depende de que Ciclina-D1 active las quinasas dependientes de ciclinas (CDK4/6). Los inhibidores de CDK4/6, como por ejemplo palbociclib, pueden restaurar el bloqueo del ciclo celular. El ensayo clínico Fase2 Paloma-1 fue el primer estudio que demostró este concepto (14). Además, la combinación de palbociclib con fulvestrant incrementa la SLP en segunda línea de tratamiento del CMM RE+ (15). Sin embargo, a día de hoy no sabemos si el mayor beneficio de palbociclib es en la primera o en la segunda línea del tratamiento endocrino.

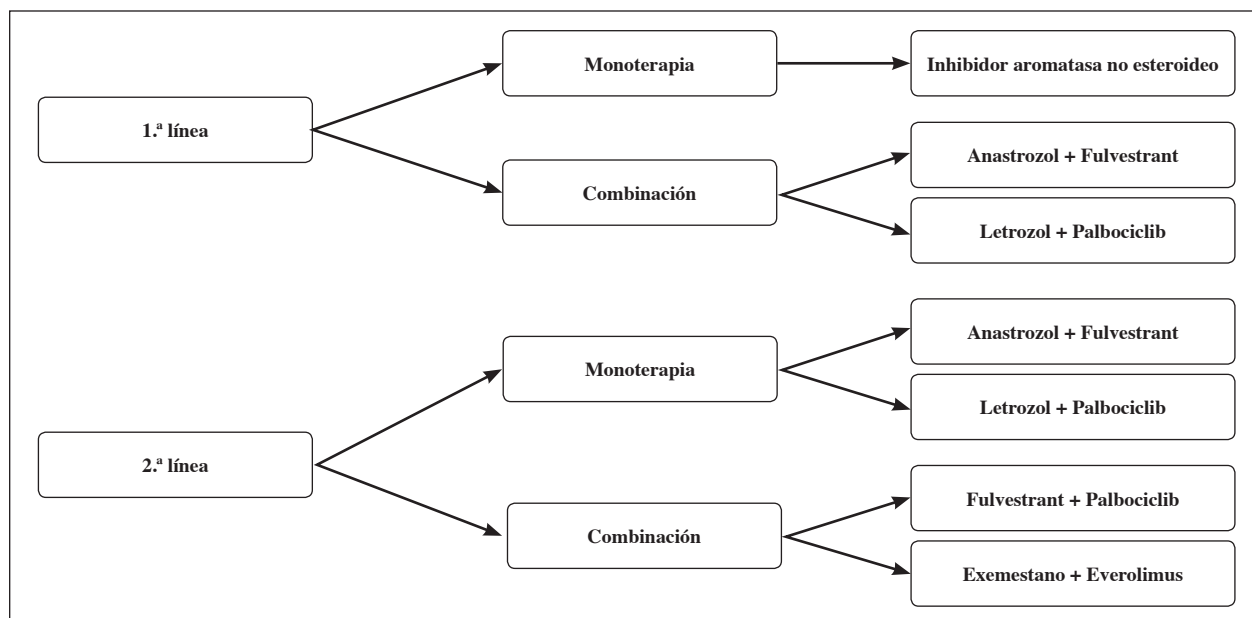


Fig. 1. Secuencia de terapias endocrinas para el cáncer de mama metastásico con expresión de receptores estrogénicos.

Finalmente, las mutaciones en el gen *ESR1* ocasionan la activación del receptor en ausencia del ligando (estrogeno) y por lo tanto son causa de resistencia al tratamiento con IAs. Los SERDs, como fulvestrant, se pueden unir tanto al receptor salvaje como al mutado, frenar la actividad del RE y potencialmente revertir la resistencia (16).

A modo de conclusión hay varias opciones de terapia endocrina disponibles en cáncer de mama metastásico RE(+), en primera y en segunda línea, tanto en monoterapia como en combinación con agentes dirigidos (Fig. 1).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Re* 2011;CD002747.
2. Klijn J, Beex L, Mauriac L, et al. Combined Treatment With Buserelin and Tamoxifen in Premenopausal Metastatic Breast Cancer: a Randomized Study. *JNCI* 2000; 92: 903-911.
3. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a Phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *JCO* 2001; 19; 2596-2606.
4. Nabholz J, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multi-center Randomized Trial. *JCO* 2000; 18; 3758-3767.
5. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson J et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *JCO* 2000; 18:3748-3757.
6. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:4883-90.
7. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4594-600.
8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt337.
9. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D2, Dewar JA et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:3781-7.
10. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:435-44.
11. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1919-25.
12. 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.
13. Baselga J, Im S-A, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, Phase III BELLE-2 trial. *SABCS* 2015; S6-01.
14. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus 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.
15. Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-19.
16. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M1, Schiff R3. *ESR1* mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(10):573-83.

## Eribulina. Después de la primera línea de quimioterapia

SÒNIA PERNAS SIMON

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

A pesar de los avances en el tratamiento, el cáncer de mama metastático (CMM) sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de casos, con una mediana de supervivencia entorno a los 3 años; aunque esta supervivencia varía en función del subtipo biológico. Los objetivos del tratamiento en esta situación son el control de síntomas, mantener o mejorar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, incrementar la supervivencia de estas pacientes. Actualmente disponemos de un amplio abanico terapéutico para el tratamiento del CMM y a parte de la eficacia, también ha de considerarse la toxicidad de los mismos. Es por ello que, a excepción de situaciones de crisis visceral, se recomienda administrar quimioterapia en monoterapia y de forma secuencial (1,2). Aunque no existe un estándar, la primera línea de tratamiento suele incluir un taxano o una antraciclina, no obstante la elección del tratamiento depende de muchos factores como son: la comorbilidad y preferencia de la paciente, los tratamientos previos recibidos, el intervalo libre de enfermedad, la toxicidad asociada, etc.

Eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, que tiene su origen en la esponja marina *Halichondria okadai* y que actúa como inhibidor no taxano de los microtúbulos. El secuestro de la tubulina en agregados no productivos provoca la disrupción de los husos mitóticos que conlleva la apoptosis celular. Además, datos de modelos preclínicos y de algunas observaciones clínicas sugieren que eribulina pueda tener efecto en la remodelación de la vasculatura tumoral y en la reversión de la transición epitelio-mesénquima, induciendo cambios que conducen a un fenotipo tumoral menos agresivo, con menor propensión a la invasión y diseminación a distancia.

Actualmente eribulina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático que hayan progresado a al menos un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastático, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes (3). La eficacia clínica de eribulina se basa en dos estudios aleatorizados fase III (estudios 305 y 301) que se diferencian fundamentalmente en el número de líneas de tratamiento previos que habían recibido las pacientes. En el estudio 305/EMBRACE se aleatorizaron 762 pacientes con CMM que hubieran recibido un mínimo de 2 y un máximo de 5 líneas de tratamiento para enfermedad avanzada a recibir eribulina frente al tratamiento de elección del investigador (TPC), ante la falta de un comparador universalmente aceptado. El estudio demostró la superioridad de eribulina en términos de supervivencia global (SG), objetivo principal del estudio, en este grupo de pacientes tan politratadas (un 50% de las pacientes habían recibido >3 líneas previas) de 13.2 vs. 10.5 meses (HR 0,805, IC 95% 0,677-0,958 p = 0,014). La mayoría de pacientes (73%) ya habían recibido tratamiento con capecitabina, sin embargo, tanto en un grupo como en otro existe un beneficio en términos de supervivencia asociado al tratamiento con eribulina respecto al TPC (4).

El estudio 301 comparó la eficacia y seguridad de eribulina frente a capecitabina en monoterapia en pacientes también con CMM previamente tratado con antraciclinas y taxanos, pero que no hubieran recibido más de 2 líneas para enfermedad avanzada. En este estudio se aleatorizaron 1.102 pacientes, la mayoría de las cuales (52%) recibió la medicación del estudio como tratamiento de 2ª línea para enfermedad avanzada, aunque un 20% lo recibió como 1ª línea. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en SG ni tampoco en términos de SLP ni tasa de respuestas (5). En este estudio sí que se evaluó la calidad de vida y tampoco se hallaron diferencias (6). A raíz de estos resultados, en julio de 2014 la Agencia Europea del Medicamento modificó la indi-

cación de eribulina, (inicialmente se requerían 2 líneas previas) permitiendo su administración tras al menos una línea de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada tras taxanos y antraciclinas (7). No obstante, en el nuevo Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicado por la AEMPS en Julio de 2015 y elaborado tras la nueva aprobación de la EMA, se indica que, a pesar de considerarse eribulina y capecitabina como alternativas terapéuticas, la experiencia de uso y manejo acumulado con capecitabina (además de factores como la vía de administración o el coste) se recomienda el uso de eribulina de acuerdo con la ficha técnica europea, pero obliga a haber recibido además capecitabina, a menos que estos tratamientos no fuesen adecuados (8).

El análisis combinado de los dos estudios pivotaes (305/EMBRACE y 301) ha confirmado el beneficio a favor de eribulina en términos de SG (15,2 vs. 12,8 meses, HR 0,85 p = 0,003) tanto para la población global como para los tumores Her2-negativos (HR 0,82 p 0,0019), siendo mayor en los triple negativos (12,9 vs. 8,2 meses HR 0,741 p 0,0056) (9). En cuanto al perfil de seguridad de eribulina, la neutropenia es el efecto adverso más frecuente, siendo reversible y no acumulativo, obligando a la suspensión del tratamiento en <1% de las pacientes; el 7.7% de las pacientes desarrolló neuropatía periférica de grado  $\geq 3$ .

Eribulina es a día de hoy, el único agente quimioterápico que en monoterapia ha demostrado un impacto significativo en SG en pacientes con CMM previamente tratadas con taxanos y antraciclinas. Así mismo su eficacia terapéutica es comparable a la capecitabina, pero con un perfil de seguridad diferente. La eficacia de este fármaco junto con su perfil de seguridad, con un bajo potencial antiemético, la no necesidad de premedicación

y tiempo de administración corto, refuerzan su uso en enfermedad avanzada tras antraciclinas y taxanos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 32:3307-29.
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast* 2014; 23:489-502.
3. Ficha técnica de Halaven: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002084/WC500105112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf)
4. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12; 377(9769):914-23. 9.
5. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus 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. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.
6. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509-20. doi: 10.1007/s10549-015-3633-7. Epub 2015 Nov 14.
7. Informe EPAR [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/ European Public Assessment Reports](http://www.ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).
8. Informe de posicionamiento terapéutico PT-ERIBULINA/V3/10072015.
9. 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. doi: 10.1007/s10549-014-3144-y. Epub 2014 Nov 8.

# Lugar de Oncotype en la elección del tratamiento adyuvante en pacientes con RH+ y HER-2-

FERNANDO MORENO ANTÓN, MÓNICA GRANJA, GLORIA MARQUINA, VALERIA PEÑALVER, CARMEN RAMÍREZ

*Servicio de Oncología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

Las guías europeas (ESMO) y americanas (ASCO, NCCN) utilizan los factores clínico-patológicos clásicos para valoración del riesgo de recaída (1,2). No obstante, existen diferencias entre las mismas, dejando abierta la interpretación a la hora de cuantificar el riesgo y recomendar la administración de quimioterapia adyuvante en un número importante de casos.

El beneficio absoluto en reducción del riesgo de recurrencia con la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo RH positivos sin afectación ganglionar es del 5% (3). Sin embargo, actualmente el 50% de estas pacientes reciben quimioterapia por lo que es preciso mejorar la selección de las pacientes que más se benefician de su administración, evitando de este modo tratamientos tóxicos, innecesarios y costosos.

En este sentido, las firmas multigénicas han aparecido durante la última década como unas herramientas más objetivas para predecir el pronóstico y las respuesta al tratamiento (4). Oncotype DX es una de las plataformas genómicas actualmente disponibles para la toma de decisiones en cáncer de mama precoz HER negativo y receptores hormonales positivos.

## DESARROLLO Y VALIDACIÓN ANALÍTICA

Oncotype DX se basa en el análisis mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR) de la expresión de 21 genes en el RNA extraído de muestras de tejido parafinado de cáncer de mama primario.

La selección de los 21 genes utilizados para la realización de Oncotype DX se basó en la asociación del nivel de expresión de estos genes y el riesgo recurrencia a distancia

tras analizar 250 genes en un total de 447 pacientes (5). De estos 21 genes, 16 están relacionados con el cáncer de mama (Ki67, STK15, Survivina, CCNB1 (gen que codifica ciclina B1), MYBL2, GRB7, HER2, RE, RP, BCL2, SCUBE2, MMP11 (gen que codifica stromolysin 3), CTSL2 (gen que codifica cathepsina L2), GSTM1, CD68 y BAG1) y 5 son de referencia (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS y TFRC).

Los resultados de expresión génica se combinan en una puntuación llamada Recurrence Score (RS) que oscila entre 0 y 100 y se corresponde con el valor estimado de riesgo de recurrencia a distancia a 10 años con un intervalo de confianza del 95%.

Para confirmar la validez analítica de Oncotype DX, Cronin et al realizaron repeticiones sucesivas de los resultados de RT-PCR sobre los 21 genes utilizando muestras de RNA extraídas de tejido parafinado con diferentes diluciones. Los resultados mostraron que la variabilidad analítica de Oncotype DX está dentro de 2 unidades de desviación standard en una escala de 0 a 100 y confirman la alta eficiencia de amplificación y precisión de la técnica (6).

## VALOR PRONÓSTICO DE ONCOTYPE DX

En el 2004, Paik et al., evaluaron el riesgo de recurrencia a distancia utilizando muestras de pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar tratados con tamoxifeno dentro del estudio NSABP-B14. Se analizaron un total de 668 muestras estratificando a las pacientes en tres grupos en función del RS: bajo riesgo (RS <18), riesgo intermedio (RS 18-30) y alto riesgo (RS ≥ 31). La supervivencia libre de recaída a distancia a 10 años en las pacientes de alto y bajo riesgo fue de 69.5% y 93.2% respectivamente (p < 0.001). Igualmente se observó una correlación significativa entre RS e intervalo libre de recidiva y supervivencia global (p < 0.0001) (5).



Estudios posteriores han confirmado el valor pronóstico de Oncotype en pacientes con cáncer de mama con o sin afectación axilar. De este modo, el RS añadió información pronóstica adicional a herramientas como Adjuvant! Online en el análisis de 1231 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE + con sin afectación ganglionar tratadas con hormonoterapia dentro del estudio ATAC. El RS se relacionó con el riesgo de recaída a distancia ( $p = 0.002$  en pacientes con ganglios positivos y  $p < 0.001$  en ganglios negativos) siendo el valor pronóstico independiente del tratamiento hormonal utilizado (anastrozol o tamoxifeno) (7). En el mismo sentido, el análisis de una cohorte de 465 pacientes con cáncer de mama RE + del estudio ECOG 2197 mostró que el RS fue predictivo de recurrencia independientemente de la afectación ganglionar ( $p < 0.001$ ). El RS predijo con mayor precisión el riesgo de recaída que los factores clásicos clínico-patológicos integrados en Adjuvant! Online (8).

#### VALOR PREDICTIVO DE BENEFICIO DE QUIMIOTERAPIA

El valor predictivo de Oncotype DX ha sido evaluado en el análisis retrospectivo de los estudios NSABP B-20 y SWOG 8814.

En el estudio NSABP B-20, pacientes con cáncer de mama RE + sin afectación ganglionar fueron randomizadas a recibir tratamiento con tamoxifeno vs tamoxifeno y quimioterapia (CMF o MF). La adición de quimioterapia a tamoxifeno se asoció a un beneficio discreto en SLE a 5 años (90% vs. 85%,  $p = 0.01$ ). Al analizar en RS en 651 pacientes incluidas en el estudio se observó que el beneficio de la quimioterapia se incrementa al aumentar el RS. Así, las pacientes con RS alto ( $\geq 31$ ) obtenían beneficio con la administración de quimioterapia con una reducción absoluta del riesgo de recidiva a distancia del 27.6% (RR 0.26; 95% CI: 0.13-0.53). Por el contrario, las pacientes con RS bajo ( $< 18$ ) no experimentaban reducción del riesgo de recidiva con la administración de quimioterapia (RR 1.31; 95% CI: 0.46-3.78) (9). Para aclarar el beneficio de la administración de quimioterapia en pacientes con riesgo intermedio se diseñó el estudio TAILORx de modo que aquellas pacientes con RS entre 11 y 25 fueron randomizadas a recibir terapia hormonal o terapia hormonal y quimioterapia. Las pacientes con RS  $< 11$  fueron asignadas a tratamiento hormonal y aquellas con RS  $> 25$  a recibir quimioterapia y tratamiento hormonal. Recientemente se ha publicado los resultados del grupo de bajo riesgo confirmándose el pronóstico excelente en esta población con una supervivencia libre de recidiva a distancia a 5 años del 99.3% (95% CI 98.7%-99.6%) (10).

El estudio SWOG demostró que la quimioterapia basada en antraciclinas (CAF) seguida de tamoxifeno aumentaba la SG frente a tamoxifeno en pacientes post-

menopáusicas con afectación axilar. El análisis retrospectivo de 367 pacientes incluidas en el estudio confirmó el valor pronóstico de RS en las pacientes tratadas con tamoxifeno ( $p = 0.006$ ) así como la ausencia de beneficio de la quimioterapia en el grupo de bajo riesgo (HR 1.02, 95% CI 0.54-1.93). Sin embargo en las pacientes de alto riesgo la administración de quimioterapia mejoró significativamente la SLP (RH 0.59; 95% CI 0.35-1.01,  $p = 0.03$ ) (11).

#### IMPACTO DE ONCOTYPE DX EN LA DECISIÓN DEL TRATAMIENTO

Existen múltiples estudios en diferentes países que han examinado el cambio en la toma de decisiones en función de los resultados del RS. En el año 2011 se presentaron los datos de un meta-análisis de 9 estudios con 1.154 pacientes que tuvo como objetivo analizar la influencia de Oncotype DX en la elección del tratamiento adyuvante. Previo a conocer los resultados del RS a un 62% de las pacientes se les recomendó quimioterapia adyuvante asociada a tratamiento hormonal mientras que al 38% restante se le recomendó tratamiento hormonal. Tras conocer los resultados del RS se recomendó quimioterapia + tratamiento hormonal al 34% pacientes mientras que al 66% se les recomendó tratamiento hormonal sólo. Esto supone un 37% de cambio en la toma de decisiones (33% de las pacientes cambiaron de quimioterapia + tratamiento hormonal a tratamiento hormonal y un 4% de tratamiento hormonal a tratamiento combinado de quimio y hormonoterapia) (12).

Posteriormente, en el estudio TransGEICAM con 107 pacientes se observó un cambio de tratamiento de quimioterapia + hormonoterapia a hormonoterapia sola en un 21% de los casos y de hormonoterapia sola a quimioterapia + hormonoterapia en un 11% confirmándose la utilidad de Oncotype en la elección del tratamiento en nuestro entorno (13).

Esta selección más adecuada de pacientes implica una reducción de los costes y efectos adversos de la quimioterapia, así como de los costes indirectos de la enfermedad a nivel social y laboral. Además, permite identificar una pequeña población de pacientes que hubieran recibido inicialmente tratamiento hormonal y al ser identificados de alto riesgo pudieran beneficiarse de la administración de quimioterapia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
2. Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and

- brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2100-8.
3. Dignam JJ, Dukic V, Anderson SJ, et al. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(3):595-602.
  4. Györfy B, Hatzis C, Sanft T, et al. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res* 2015;17:11.
  5. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
  6. Cronin M, Sangli C, Liu M-L, et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Chem* 2007;53(6):1084-91.
  7. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008 Mar 1;26(7):1059-65.
  8. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008 ;26(25):4063-71.
  9. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
  10. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14.
  11. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
  12. Hornberger J, Chien R. Meta-analysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer Recurrence Score in clinical practice. In Poster Presented at the St Gallen International Breast Cancer Conference, St Gallen, Switzerland, March 2011. Abstract P201.
  13. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective trans-GEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(3):625-31.

# ¿Qué aporta panitumumab al tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico?

CRISTINA GRÁVALOS CASTRO

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

## INTRODUCCIÓN

El panitumumab (Pmab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humanizado, generado por ingeniería transgénica en modelos Xenomouse, que se dirige contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La familia del EGFR (o ErbB2) está constituida por cuatro receptores transmembrana: EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) (1). Al ser activado, el EGFR forma hetero u homodímeros y pone en marcha vías de señalización *downstream*, como MAPK o PI3K/mTOR, que finalmente conducen a la proliferación celular, migración, angiogénesis y supervivencia de las células tumorales (2).

## BIOMARCADORES PREDICTIVOS

Inicialmente se pensó que la actividad de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR estaba relacionada con la sobreexpresión del EGFR en el tumor, que en el cáncer colorrectal (CCR) oscila entre el 20% y el 80% (3), pero más tarde se confirmó que no. Otros datos preliminares sugerían que el aumento del número de copias del gen *EGFR*, evaluado por FISH, podía ser predictor de respuesta (4,5) pero estudios posteriores tampoco lo han confirmado.

El valor predictivo negativo de la mutación de *KRAS* (exón 2, codón 12 y 13) se estableció en el estudio fase III randomizado que comparó panitumumab versus (vs) el mejor tratamiento de soporte (BSC) en cáncer colorrectal metastásico (CCRM) refractario (6). Se determinó el estado de *KRAS* mediante PCR en tiempo real en el 92% (427/463) de los pacientes y se encontró que existía mutación de *KRAS* exón 2 en el 43% de los casos. En los pacientes con *KRAS* exón 2 wild type (wt), el panitumumab aumentó la mediana de la supervivencia libre

de progresión (SLP) en comparación con BSC (12.3 vs 7.3 semanas, HR = 0.45;  $p < 0.0001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG), lo que podría deberse a que se permitía el cruce de los pacientes a recibir panitumumab. Otros estudios también han confirmado el valor predictivo negativo de la mutación de *KRAS* para los anticuerpos anti-EGFR (7,8).

Datos preliminares de un análisis retrospectivo de 579 pacientes tratados con cetuximab en varios estudios randomizados sugería un beneficio del anticuerpo anti-EGFR en el subgrupo de pacientes con mutación de *KRAS G13D* (8). Sin embargo, este beneficio no se ha confirmado en el estudio fase II ICECREAM que comparó cetuximab vs cetuximab en combinación con irinotecan en pacientes con *RAS* wt (y que permitía también incluir pacientes con mutación G13D) (9). Por lo tanto, los pacientes con tumores con mutación *KRAS G13D* no son candidatos a terapia con anti-EGFR, salvo en ensayos clínicos.

Dado que un subgrupo de pacientes con tumores *KRAS* exón 2 wt no responden a los anticuerpos anti-EGFR, se han investigado otros biomarcadores predictivos, principalmente *RAS* extendido. En el estudio PRIME, que se describe más adelante, se analizaron mutaciones adicionales de *RAS* en muestras tumorales archivadas de pacientes con tumores *KRAS* exón 2 wt. Además de *KRAS* exón 2, el análisis de *RAS* extendido incluyó *KRAS* exón 3 (codón 61) o exón 4 (codón 117 o 146) y *NRAS* exón 2 (codón 12 o 13), 3 (codón 61) o 4 (10). Los resultados, que se describen más adelante en el apartado del estudio PRIME, confirman que los pacientes con alguna mutación en *RAS* expandido no se benefician del panitumumab. Por esta razón, la ficha técnica de panitumumab especifica que los pacientes deben tener tumores *RAS* wt.

Dos meta-análisis reportan que no existe una mejor evolución de los pacientes con CCRM *BRAF* mutado

cuando se añade panitumumab o cetuximab a la quimioterapia estándar (11,12).

#### PRIMERA LÍNEA CON PANITUMUMAB Y ESQUEMAS DE OXALIPLATINO

##### PRIME

El estudio PRIME (13) (Panitumumab Randomized trial In combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy) es un ensayo clínico fase III aleatorizado 1:1 que comparó FOLFOX4-oxaliplatino, 5-fluoruracilo (5FU), ácido folínico (LV)-con panitumumab (6 mg/kg cada 2 semanas) *versus* FOLFOX4 solo en 1.183 pacientes con CCRm. El diseño inicial del estudio no seleccionaba los pacientes por estado de *KRAS*, pero se realizó una enmienda cuando se determinó el valor de *KRAS* como biomarcador predictivo negativo de respuesta.

En los pacientes con tumores *KRAS* exón 2 wt, tanto la tasa de respuestas (RR), como la SLP y la SG fueron mejores en el grupo tratado con Pmab + FOLFOX4 en comparación con el tratado solo con FOLFOX4. La SLP, objetivo principal del estudio, cuyo análisis final se hizo a los 30 meses de la inclusión del último paciente, fue 10.0 vs 8.6 meses (HR = 0.80, IC95% 0.67-0.95; p = 0.01). En cambio, el efecto fue detrimental en el grupo de pacientes con *KRAS* mutado tratados con el anticuerpo anti-EGFR (7.4 vs 9.2 meses, HR = 1.27, IC95% 1.04-1.155, p = 0.002). En cuanto a la SG, se observó un incremento en el grupo tratado con Pmab + FOLFOX4 (23.8 vs 19.4 meses, HR = 0.83, IC95% 0.70-0.98; p = 0.03) en los pacientes con tumores *KRAS* wt.

En relación con otras mutaciones de *RAS*, se encontraron en 108 de 639 (17%) de los pacientes con *KRAS* exón 2 wt. La supervivencia del subgrupo de pacientes con tumores *RAS* expandido wt fue mejor con Pmab + FOLFOX4 que con FOLFOX4 solo. La SLP fue 10.1 vs 7.9 meses (HR = 0.72, CI95% 0.58-0.90; p = 0.004) (+2 meses) y la SG fue 26 vs 20.2 meses (HR = 0.78, IC95% 0.62-0.99; p = 0.04) (+ 6 meses). En cambio, los pacientes que tenían otras mutaciones de *RAS* (aunque fueran *KRAS* exón 2 wt) no tuvieron mejor SLP (7.3 vs 8.0 meses, HR = 1.28, IC95% 0.79-2.07; p = 0.33) ni SG (17.1 vs 18.3 meses, HR = 1.29, IC95% 0.79-2.10, p = 0.31).

##### PEAK

En el estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, PEAK (14) (Panitumumab Efficacy in combination with mFOLFOX6 Against bevacizumab plus mFOLFOX6 in mCRC subjects with wild-type *KRAS* tumors) 285 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir FOLFOX6m con panitumumab o con bevacizumab. El objetivo princi-

pal era la SLP, aunque no se planteó una hipótesis formal. Un segundo objetivo establecido a priori era evaluar la SLP y la SG en los pacientes con tumores *RAS* expandido wild type. Aunque el estudio fue negativo en su objetivo principal porque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP de los pacientes con *KRAS* exón 2 wt tratados con panitumumab o con bevacizumab (10.9 vs 10.1 meses, HR = 0.87; p = 0.35), los datos preliminares de SG, con un 46% de muertes reportadas, fueron favorables a la rama con panitumumab (34.2 vs 24.3 meses, HR = 0.62; p = 0.009). La curvas se empezaron a separar a los 15 meses aproximadamente, lo que sugiere un posible impacto de las segundas líneas y podría ser también que los anticuerpos monoclonales anti-EGFR tengan más efecto en la supervivencia global que en la SLP. Este fenómeno es similar al observado en el estudio FIRE-3 (15).

#### PRIMERA LÍNEA CON PANITUMUMAB Y ESQUEMAS DE IRINOTECAN

Los datos de panitumumab en combinación con quimioterapia basada en irinotecan provienen de estudios fase II, ya que no existen estudios fase III en esta situación. El panitumumab en combinación con FOLFIRI (irinotecan, 5FU, LV) ha sido aprobado en primera línea de CCRm *RAS* nativo basado en la extrapolación de los datos del estudio 20050181 (16).

En segunda línea, este ensayo clínico aleatorizado fase III 20050181 comparó Pmab + FOLFIRI frente a FOLFIRI en pacientes con *KRAS* wt. Se observó un beneficio en la tasa de respuestas (36% vs 10%, p < 0.0001) y la SLP (6.7 vs 4.9 meses, p = 0.023), objetivo principal del estudio. Cuando el análisis se realizó para los pacientes *RAS* wild type, los datos del hazard ratio de panitumumab + FOLFIRI vs FOLFIRI fueron más favorables que los de la población con *KRAS* exón 2 wt (SLP HR = 0.70, IC95% 0.54-0.91; p = 0.007 vs HR = 0.73, IC95% 0.59-0.90; p = 0.004; SG HR = 0.81, IC95% 0.63-1.03; p = 0.08 vs. HR = 0.85, IC95% 0.70-1.04; p = 0.12). En los pacientes *RAS* wt, la RR fue 41% en el grupo de Pmab + FOLFIRI vs 10% en el grupo de FOLFIRI (17).

Al menos, dos estudios fase II han evaluado Pmab en combinación con irinotecan en primera línea. Uno de ellos exploró el esquema IFL (irinotecan, 5FU en bolo, LV) con panitumumab a dosis de 2.5 mg/kg/semanal en la parte 1 (n = 19) o FOLFIRI en la parte 2 (n = 24) (18). El esquema IFL se abandonó por su elevada toxicidad. En concreto, cuando se combinó con panitumumab con IFL la diarrea grado 3-4 fue 58% mientras que con FOLFIRI + panitumumab fue 25%. Aunque no se observaron diferencias en la tasa de respuestas (46% y 42%), los pacientes tratados con FOLFIRI tuvieron una tendencia a mejor SLP (5.6 y 10.9 meses) y SG (17 vs 22.5 meses).

En otro estudio fase II, se trataron 154 pacientes con FOLFIRI + Pmab cada 2 semanas (19). Se pudo deter-

minar el estado de *KRAS* en el 94% de los casos: 59% fueron *KRAS* wt. La tasa de respuestas, objetivo del estudio, en los pacientes *KRAS* exón 2 wt fue 56% y la SLP de 8.9 meses.

#### PRIMERA LÍNEA CON PANITUMUMAB Y ESQUEMAS DE OXALIPLATINO O IRINOTECAN

##### PACCE

El ensayo clínico fase III PACCE (20) (Panitumumab Advanced Colon Cancer Evaluation trial) investigó en 1.053 pacientes la inhibición dual del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el EGFR mediante la combinación de panitumumab y bevacizumab, con doblete de quimioterapia con oxaliplatino o irinotecan. Con independencia del estado de *KRAS*, los pacientes tratados con los dos anticuerpos monoclonales tuvieron peor SLP (objetivo principal) (10 vs 11.4 meses, HR = 1.27; IC95% 1.06-1.52) y mayor toxicidad grado 3-4 (90% vs 77% en la cohorte de oxaliplatino y 90% vs 63% en la cohorte de irinotecan). En el estudio CAIRO-2 también se vio un efecto detrimental al asociar cetuximab y bevacizumab al oxaliplatino y capecitabina (21).

##### PLANET

El estudio fase II aleatorizado PLANET (22) del Grupo Cooperativo TTD comparó Pmab + FOLFOX4 vs Pmab + FOLFIRI en 77 pacientes con tumores *KRAS* exón 2 wt y alguno de los siguientes criterios:  $\geq 4$  metástasis, al menos una metástasis de  $>10$  cm o no resecable técnicamente. El objetivo principal fue RR. El 70.1% y el 66.7% de los pacientes asignados a Pmab + FOLFOX4 y Pmab + FOLFIRI tuvieron respuesta, respectivamente. Con una mediana de 8 infusiones de panitumumab en ambos grupos, el 52% (44.7% y 59%) fueron sometidos a resección de las metástasis hepáticas, siendo la tasa de resección (R0+R1) de 77.5% (76.5% y 78.3%). La SLP fue muy similar (12.5 meses con Pmab + FOLFOX4 y 12.6 meses con Pmab + FOLFIRI) ( $p = 0.94$ ). La SG preliminar fue 32.5 y 42.4 meses, respectivamente. Se determinó el estado *RAS* extendido en el 83% de los pacientes, y en este subgrupo de *RAS* wt, la tasa de respuestas aumentó al 75.5% (77.8% con Pmab + FOLFOX4 y 73.1% en Pmab + FOLFIRI), muy similar en las dos ramas.

#### PRIMERA LÍNEA CON PANITUMUMAB Y TRIPLETE DE QUIMIOTERAPIA

El régimen FOLFOXIRI fue desarrollado por el Grupo Oncológico Nord Ovest (GONO) y tiene mayor eficacia que FOLFIRI en CCRm. Este mismo grupo cooperativo ha realizado un estudio fase II para eva-

luar panitumumab (6 mg/kg, día 1) con el esquema GONO-FOLFOXIRI ligeramente modificado (irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 3.000 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 48 horas, comenzando el día 1) cada 2 semanas en pacientes con CCRm irreseccable con *KRAS*, *NRAS*, *HRAS* y *BRAF* wt. La dosis de 5FU se redujo a 2.400 mg/m<sup>2</sup> después de que dos de los tres primeros pacientes tuvieran diarrea grado 3-4. Tras un máximo de 12 ciclos, se pasaba a un tratamiento de mantenimiento con panitumumab  $\pm$  5FU/LV (23).

De los 37 pacientes incluidos, 33 alcanzaron respuesta objetiva (RR 89%). Dieciséis (43%) pacientes fueron sometidos a cirugía de metástasis y se consiguió resección R0 en 13 casos (35%). Con una mediana de seguimiento de 17.7 meses, la SLP fue 11.3 meses. Los efectos secundarios más frecuentes reportados durante el tratamiento de inducción fueron neutropenia 48%, neutropenia febril 5%, diarrea 35%, astenia 27%, mucositis 14% y toxicidad cutánea 14%. Se registró una muerte relacionada con el tratamiento.

En conclusión, añadir panitumumab a FOLFOXIRI es factible con dosis ajustadas de irinotecan y de 5FU para reducir la incidencia de diarrea. La actividad y la tasa de resecabilidad de metástasis son prometedoras en pacientes con CCRm *RAS-BRAF* wt.

#### PRIMERA LÍNEA CON PANITUMUMAB EN MONOTERAPIA

El tratamiento de pacientes ancianos frágiles con CCRm representa un reto en la práctica clínica porque un porcentaje significativo de estos pacientes no llegan a recibir tratamiento de quimioterapia por el alto riesgo de toxicidad. Estudios fase II han investigado la eficacia y tolerancia de panitumumab en este tipo de pacientes.

##### FRAIL

El Grupo Cooperativo TTD ha realizado el estudio FRAIL (24) en el que se incluyeron 33 pacientes de  $\geq 70$  años, ECOG  $\leq 3$ , KPC de riesgo intermedio o alto, y CCRm *KRAS* exón 2 wt. El panitumumab se administraba hasta progresión o toxicidad inaceptable. La edad mediana fue 81 años. La tasa de respuestas fue 9.1% y de estabilización 54.5%, con un beneficio clínico de 63.6%. La SLP fue 4.3 meses y la SG 7.1 meses (IC95% 5.0-12.3). No hubo acontecimientos adversos de grado 4-5 y la toxicidad grado 3 más frecuente fue el rash cutáneo (15.2%). Cuando el análisis se realizó en el subgrupo *RAS* wt, la tasa de SLP a 6 meses fue 7.9 meses y la SG 12.3 meses.

##### ESTUDIO ITALIANO

En este estudio fase II, se trataron 40 pacientes ancianos frágiles ( $\geq 75$  años) con CCRm *RAS* y *BRAF* wt, con



panitumumab en monoterapia en primera línea (si existía contraindicación absoluta a quimioterapia) o segunda línea (tras progresión a fluoropirimidinas y contraindicación a irinotecan) (25). La tasa de respuestas y la tasa de beneficio clínico fueron 32.5% y 72.5%, respectivamente. La SLP fue 6.4 meses y la SG 14.3 meses. En 9 pacientes (23%) fue preciso reducir la dosis, pero no se discontinuó el tratamiento de forma permanente en ningún caso. El rash cutáneo fue la principal toxicidad de grado 3 con una incidencia del 20%.

En conclusión, estos dos estudios coinciden en afirmar que panitumumab en monoterapia es activo y bien tolerado y puede ser una opción terapéutica en pacientes ancianos frágiles con cáncer colorrectal metastático RAS wt que no sean candidatos a quimioterapia.

## CONCLUSIONES

En primera línea de cáncer colorrectal metastático RAS wild type, la combinación de panitumumab con quimioterapia aumenta la tasa de respuestas e incrementa la supervivencia. Además, consigue una elevada tasa de resecciones en pacientes con enfermedad limitada al hígado. La quimioterapia a asociar con panitumumab puede ser FOLFOX o FOLFIRI, mientras que los datos son más limitados para el triplete de FOLFOXIRI + panitumumab.

Asociar bevacizumab a la terapia con panitumumab y quimioterapia no aporta beneficio y aumenta la toxicidad, por lo que no se considera indicado.

El panitumumab en monoterapia puede ser una alternativa terapéutica para pacientes ancianos frágiles no candidatos a quimioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-354.
- Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:505-516.
- Spano JP, Fagard R, Soria JC, et al. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol* 2005;16:189-194.
- Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clin Cancer Res* 2008;14:5869-5876.
- Cappuzzo F, Finocchiaro G, Rossi E, et al. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008;19:717-723.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-1765.
- De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820.
- Segelov E, Thavaneswaran S, Waring P, et al. The AGITG ICE-CREAM Study: the Irinotecan Cetuximab Evaluation and Cetuximab Response Evaluation Amongst Patients with a G13D Mutation – analysis of outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer harbouring the KRAS G13D mutation. *European Cancer Congress, 2015, Vienna, Austria. LBA 32.*
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
- 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;51:587-594.
- Thekildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014;53:852-864.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1346-1355.
- 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;32:2240-2247.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-1075.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-4713.
- 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(24):5469-5479.
- Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6(6):427-432.
- 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.
- Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680.
- Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572.
- Abad A, Massuti B, Gravalos C, et al. Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: The PLANET study. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s, (suppl: abstr 3560).
- Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013; 24:2062-2067.
- Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51 (11):1371-1380.
- Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al. Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients With Advanced RAS and BRAF Wild-Type Colorectal Cancer: Challenging Drug Label to Light Up New Hope. *Oncologist* 2015; 20(11):1261-1265.

## Respuesta y resecabilidad, ¿son importantes en 2.<sup>a</sup> línea?

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN, MIRIAM LOBO DE MENA, PILAR GARCÍA ALFONSO

*Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

En los últimos 30 años se ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia del cáncer colorrectal metastásico, con una mejora de la mediana de supervivencia que supera los 30 meses (1). Este incremento se ha relacionado con la mejora de las técnicas quirúrgicas y la introducción de fármacos más activos que ofrecen mejor control de la enfermedad sistémica. El papel de la cirugía de metástasis se ha establecido como un estándar de tratamiento (2,3) en primera línea de cáncer colorrectal en pacientes seleccionados con enfermedad resecable o potencialmente resecable que ha respondido a un tratamiento de quimioterapia. Recientemente se ha demostrado que la supervivencia puede ser aún mejorada con la combinación de cirugía con quimioterapia incluyendo fármacos biológicos (4).

Sin embargo el papel de la cirugía en un contexto oncológico de segunda línea (quimiorrefractoriedad) es más incierto, con información procedente de ensayos clínicos randomizados muy limitada. Series pequeñas de pacientes procedentes de grupos expertos, MD Anderson (5) y René Adams Hospital Paul Brousse de París (6), han demostrado el beneficio de una estrategia oncoquirúrgica en pacientes altamente seleccionados.

El primero de los estudios fue publicado en 2007 por René Adam (6). En este estudio se analizaron pacientes tratados con cetuximab asociado a diferentes esquemas de quimioterapia que incluían oxaliplatino e irinotecan y que habían progresado al menos a una línea de tratamiento. La mediana de ciclos administrados previos a la cirugía fue de seis. Las características clínicas fueron las siguientes: mediana de edad 53 años (rango 35-75), enfermedad extrahepática 55,6% con pulmón y ganglios portales como los órganos más frecuentes afectados, colon 81,5%/recto 18,5% y metástasis hepáticas sincrónicas 41%. El 33% de los pacientes tratados con la combinación de cetuximab recibieron el tratamiento en un contexto de segunda línea y el 67% en líneas posteriores.

Se obtuvo un porcentaje de respuesta parcial según criterios RECIST 85% y un 15% de enfermedad estable. La mortalidad postoperatoria a 60 días observada fue 3,7% con una morbilidad del 52%. La insuficiencia hepática postcirugía alcanzó el 8%. Con una mediana de seguimiento de 16 meses el 93% estaban vivos y 40% libres de enfermedad. La mediana de supervivencia global y libre de progresión desde el inicio de cetuximab fue 20 y 13 meses respectivamente. Entre los 27 pacientes operados se obtuvo 10 resecciones R0 y 12 R1, respuesta completa patológica 8% y toxicidad hepática significativa incluyendo diferentes hallazgos en el 36% de la muestra. Todos los pacientes menos uno recibieron tratamiento con quimioterapia tras la cirugía.

En 2011 el grupo del MD Anderson (5) publicó su experiencia de cirugía de metástasis hepáticas tras tratamiento con al menos dos líneas de quimioterapia. Esta serie incluyó 60 pacientes consecutivos tratados entre 1998 y 2009 en esta institución, y hasta el momento es la serie con mayor número de pacientes incluidos. Se demuestra un incremento progresivo a lo largo del tiempo de seguimiento del número de pacientes intervenidos. La mediana de edad fue de 59 años  $\pm$  11 años y la localización del primario más frecuente cáncer de colon. El 23% de los pacientes operados presentaba enfermedad extrahepática siendo la localización más frecuente pulmonar y en segundo lugar ganglionar portal. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento de primera línea basado en combinaciones de oxaliplatino o irinotecan y el 70% habían recibido como tratamiento previo a la cirugía la combinación de quimioterapia y un fármaco biológico. En cuanto a la valoración de respuesta del último esquema de quimioterapia previo a la cirugía se observa que tan sólo el 37% de los pacientes presentaron respuesta según criterios RECIST y con respuesta morfológica óptima del 27% de la muestra. Se debe destacar el porcenta-

je de pacientes que se intervinieron quirúrgicamente en situación de progresión de la enfermedad al último tratamiento recibido, alcanzado el 27%. En la mayoría de los pacientes se practicó una resección hepática mayor (67%) y la mortalidad postoperatoria a 90 días y morbilidad mayor fue del 3% y 17% respectivamente. Este estudio analizó la respuesta patológica y toxicidad hepática. El 25% de las piezas quirúrgicas presentaron toxicidad hepática significativa y el 32% respuesta completa patológica o respuesta mayor. La tasa de resecciones R0 se situó en el 80%. Con una mediana de seguimiento de 32 meses la supervivencia global a 1, 3 y 5 años 83%, 41% y 22% y la supervivencia libre de enfermedad 37%, 11% y 11%. Menos de la mitad de los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria (43% de la población), sin especificar el régimen administrado. La recurrencia descrita en el artículo fue del 81%, recibiendo todos los pacientes quimioterapia en el momento de la recidiva tumoral. Dentro del grupo de pacientes que presentaron recurrencia el 16% de ellos fueron sometidos a una nueva intervención quirúrgica de resección de metástasis, principalmente pulmonar. Hasta el momento escasos estudios han analizado el tiempo de supervivencia libre de quimioterapia. En este estudio la mediana de supervivencia libre de quimioterapia alcanzó los 9,2 meses y en el subgrupo de pacientes que no recibieron quimioterapia postcirugía se situó en los 12 meses. La presencia de metástasis sincrónicas frente a metástasis metacrónicas y la respuesta patológica menor versus mayor se asociaron en el análisis multivariante a una supervivencia global significativamente peor. La supervivencia a 5 años de los pacientes con los dos factores presentes fue 10% y sin ningún factor 32% ( $p < 0,001$ ). Este estudio demuestra en una población heterogénea de pacientes que la resección de metástasis tras más de una línea de tratamiento con quimioterapia es factible y segura ofreciendo una posibilidad de larga supervivencia. Como de esperar los resultados en supervivencia son inferiores a los obtenidos en primera línea, sin embargo cuando se compara con la supervivencia observada en otros estudios en los que exclusivamente se ha utilizado quimioterapia sistémica se observa un incremento de la supervivencia a largo plazo. Además esta estrategia oncoquirúrgica ofrece una posibilidad de prolongar la supervivencia asociando un tiempo libre de tratamiento (sin quimioterapia) significativo cercano al año. Un concepto novedoso presentado en este estudio es la cirugía a pesar de progresión al tratamiento sistémico. La mayoría de los grupos oncológicos consideran la progresión tumoral a un tratamiento con quimioterapia como un contraindicación formal a la cirugía. En este estudio más de un cuarto de los pacientes son intervenidos en esta situación clínica abriendo una alternativa a un cambio de paradigma oncológico. En cuanto a la duración del tratamiento los autores sugieren proponer la cirugía tan pronto como sea la enfermedad

resecable. Este estudio presenta notables limitaciones, en primer lugar la naturaleza retrospectiva y no aleatorizada del estudio. En segundo lugar la ausencia de comparación con un grupo de pacientes de segunda línea que no fueran intervenidos quirúrgicamente (dificultad de seleccionar un grupo de pacientes con enfermedad similar que no hubieran sido intervenidos). Se puede concluir que la resección de metástasis hepáticas en un contexto de segunda línea es una estrategia factible, segura y eficaz que ofrece supervivencia a largo plazo y una modesta opción curativa.

En el estudio VELOUR (7) se demuestra que la combinación de FOLFIRI-aflibercept ofrece un incremento significativo de la tasa de respuestas respecto a FOLFIRI (19,8% vs. 11,1%,  $p = 0,0001$ ). Este incremento de respuesta es independiente del tratamiento previo con bevacizumab y comparado con otros fármacos antiangiogénicos en segunda línea ofrece el mayor incremento de respuesta (aflibercept +3,3%, bevacizumab +1,5% y ramucirumab 0,9%). En 2015 se ha iniciado una recogida de la experiencia en nuestro país de cirugía de metástasis tras tratamiento con FOLFIRI-aflibercept con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de esta estrategia (8). Se han incluido por el momento 18 pacientes en los que se realizó cirugía de metástasis después de tratamiento con FOLFIRI-aflibercept. Las características clínicas se recogen en la tabla I. La mediana de ciclos previo al tratamiento quirúrgico con FOLFIRI-aflibercept fue 6 (rango 3-12). Todos los pacientes se operaron en respuesta o enfermedad estable. La mediana de supervivencia libre de progresión desde la cirugía alcanzó los 10,3 meses (intervalo de confianza 95% [IC95%] 1,2-30,5 meses). Con una mediana de seguimiento de 11,1 meses la supervivencia global no se había alcanzado, media de supervivencia global 25,6 meses (IC95% 18,7-32,6 meses). La morbilidad postquirúrgica observada fue baja, 22,2%, y únicamente un paciente que fue sometido a cirugía de metástasis hepáticas y citorreducción más HIPEC. La mortalidad posquirúrgica a 30 y 90 días 0%. En cuanto a la resección de metástasis se obtuvo una resección R0 elevada (72%). La resección R1 se situó en el 22,2% y únicamente en un paciente se obtuvo una resección R2. No se han observado un incremento de eventos adversos o eventos adversos no esperados.

En resumen, los primeros datos observados tras tratamiento con FOLFIRI-aflibercept y resección de metástasis en un contexto asistencial de pacientes refractarios a primera línea sugieren:

- La resección de metástasis (en diferentes órganos) es una estrategia factible y segura, que no parece incrementar la morbi-mortalidad postquirúrgica en pacientes seleccionados.
- Esta estrategia terapéutica es eficaz con resultados prometedores en supervivencia global, observando supervivientes a largo plazo.

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

<i>Características clínicas</i>	<i>Resultados n = 18</i>
<i>Edad – años</i>	
Mediana	65
Rango	43-71
<i>Sexo – no. (%)</i>	
Masculino	13 (72,2%)
Femenino	5 (27,8%)
<i>ECOG – no. (%)</i>	
0	10 (55,6%)
1	8 (44,4%)
<i>Tipo de cáncer – no. (%)</i>	
Colon	13 (72,2%)
Recto	5 (27,8%)
<i>k-ras/n-ras – no. (%)</i>	
Wild type	15 (83,3%)
Mutado	3 (27,8%)
<i>Previous chemotherapy – no. (%)</i>	
Combinaciones de oxaliplatino (FOLFOX/XELOX)	18 (100,0%)
Bevacizumab	7 (38,9%)
Cetuximab/panitumumab	3 (16,7%)
<i>Respuesta 1.ª línea RECIST 1.1 – no. (%)</i>	
Progresión tumoral	3 (16,7%)
Enfermedad estable	6 (33,3%)
Respuesta parcial	7 (38,9%)
Respuesta completa	2 (11,1%)
<i>FA – no. (%)</i>	
2.ª línea	16 (88,9%)
>2.ª línea	2 (11,1%)
<i>Respuesta FA RECIST 1.1 – no. (%)</i>	
Progresión tumoral	0 (0,0%)
Enfermedad estable	8 (44,4%)
Respuesta parcial	10 (55,6%)
<i>Tipo de cirugía – no. (%)</i>	
Cirugía de metástasis hepáticas	9 (50,0%)
Cirugía de metástasis pulmonar	2 (11,1%)
Citorreducción carcinomatosis peritoneal	3 (16,7%)
Suprarrenalectomía	1 (5,6%)
Cirugía simultánea metástasis hepáticas y citorreducción carcinomatosis peritoneal	3 (11,1%)

FA: FOLFIRI-aflibercept.

En pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento de segunda línea la cirugía de metástasis es una alternativa de tratamiento viable que debe de ser considerada en pacientes altamente seleccionados, con carga tumoral limitada y adecuado control de la enfermedad con quimioterapia sistémica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, Mahoney M, Innocenti F, O'Neil et al. CALGB/SWOG 80405: Analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy. LBA10. ESMO 2014 Congress. Madrid, 26-30 September 2014.
2. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
3. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83.
4. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344-5351.
5. Brouquet A, Overman MJ, Kopetz S, Maru DM, Loyer EM, Andreou A et al. Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified? *Cancer* 2011; 117:4484-92.
6. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4593-602.
7. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
8. Muñoz Martín AJ, Pericay Pijaume C, Ibeas Millán P, Grández Ladrón de Guevara R, Ruiz Casado A, Lobo de Mena M et al. Resección de metástasis tras tratamiento con FOLFIRI-aflibercept (FA) análisis de seguridad. 3er Simposio SEOM. Madrid, 22-24 octubre 2015.

# Lenvatinib: la nueva opción en cáncer diferenciado de tiroides

ENRIQUE GRANDE PULIDO

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

Los pacientes con tumores diferenciados de tiroides que se hacen refractarios al radioyodo presentaban una supervivencia global que rara vez excedía los dos años antes de los tratamientos con los inhibidores de tirosina kinasa (1). Sorafenib fue el primer inhibidor de tirosina kinasa que fue aprobado para el tratamiento de estos pacientes que bien desde su debut o bien con el tiempo han perdido la capacidad de captar el radioyodo. En el estudio DECISION que dio la aprobación a sorafenib en esta indicación, la mediana de supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas radiológicas ofrecidas fueron de 11 meses y 12% respectivamente mejorando significativamente lo que la quimioterapia tradicional ofrecía en estos pacientes (2).

Lenvatinib ha sido aprobado por las agencias reguladoras americana (FDA), europea (EMA) y española (AEMPS) para el tratamiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (variante histológica papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI) (3).

Lenvatinib es un inhibidor multikinasa que bloquea la activación de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-1, -2, -3, y -4), así como del receptor RET. El perfil de inhibición de lenvatinib es diferente a los de los inhibidores de tirosina kinasa de primera generación y, de este modo, lenvatinib consigue unirse de una manera más rápida y disociarse del receptor de una manera más tardía logrando un bloqueo más completo y duradero de los distintos factores de la angiogénesis y del propio crecimiento de la célula tumoral (4).

El estudio SELECT fue el ensayo clínico de registro que dio la aprobación a lenvatinib en cáncer de tiroides (5). El estudio SELECT aleatorizó en una proporción

2:1 a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en progresión radiológica por criterios RECIST evaluada objetivamente por un comité independiente a recibir lenvatinib o placebo. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión y se permitió el cruzamiento de los pacientes que progresaron a placebo a recibir lenvatinib u otro inhibidor de la angiogénesis. De manera característica y diferencial frente al estudio de aprobación de sorafenib, los pacientes que entraron en el estudio SELECT pudieron haber recibido un inhibidor de la tirosina kinasa previo. De hecho, hasta un 25% de los pacientes que inicialmente se aleatorizaron a lenvatinib recibieron un inhibidor de tirosina kinasa previamente para su enfermedad avanzada. Con una razón de probabilidad HR de 0.21, lenvatinib demostró su superioridad frente a placebo con una diferencia en las medianas de 18.3 frente a 3.6 meses ( $p < 0.001$ ). Por criterios de revisión radiológica independiente, se objetivaron cuatro (1.5%) pacientes que alcanzaron una respuesta completa y 165 (63.2%) pacientes con respuesta parcial de su enfermedad frente a únicamente dos (1.5%) de los pacientes que alcanzaron una respuesta parcial con placebo ( $p < 0.001$ ). En el subgrupo de pacientes que previamente fueron tratados con otro inhibidor de tirosina kinasa las diferencias se mantuvieron con una mediana de supervivencia libre de progresión de 15.1 meses y una tasa de respuestas radiológicas objetivas del 62.1% (5).

Por tanto, la actividad demostrada por lenvatinib supera ampliamente los registros de cualquier tratamiento sistémico previamente estudiado en los tumores diferenciados de tiroides (6).

El perfil de seguridad de lenvatinib sí que requiere de cierta experiencia a la hora de manejarse. La tasa de interrupciones de la dosis, reducciones de dosis y de discontinuación del tratamiento por la presencia de toxicidades no manejable fue del 82.4%, 67.8% y 14.2% respectivamente. Los efectos adversos que con mayor frecuencia



requirieron de interrupción o retraso de la dosis fueron la diarrea, la hipertensión y la proteinuria. Por otra parte, la hipertensión y la astenia fueron los mayores responsables de la discontinuación del tratamiento (5).

El cruzamiento de los pacientes impidió, a pesar de las tremendas diferencias en términos de supervivencia libre de enfermedad, el encontrar diferencias significativas en supervivencia global. Desafortunadamente no se disponen de estudios de calidad de vida asociados al desarrollo del estudio SELECT que nos correlacionasen la mejoría en términos de reducción tumoral y duración del tiempo sin progresar el tumor con un mantenimiento o incluso mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Lenvatinib es una más que prometedora nueva opción de tratamiento para los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a radioyodo y en progresión clínica o radiológica de su enfermedad. El beneficio en términos de respuesta radiológica y supervivencia libre de progresión es claro y mejora netamente los resultados obtenidos hasta la fecha. Lenvatinib puede revertir la resistencia a otros inhibidores de tirosina kinasa. El perfil de seguridad del fármaco hace que debamos extremar la cautela y que debamos hacer un seguimiento estrecho de

las toxicidades al menos en un momento inicial así como tomar las medidas profilácticas que eviten la aparición o el empeoramiento de los efectos adversos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Trigo JM, Capdevila J, Grande E, Grau J, Lianes P; Spanish Society for Medical Oncology. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. *Clin Transl Oncol* 2014;16(12):1035-42.
2. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, 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.
3. Nair A, Lemery SJ, Yang J, Marathe A, Zhao L, et al. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radio-iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Aug 31. pii: clincanres.1377.2015
4. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, Keesen M, Morrison R, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012; 106(10):1598-604.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
6. Dunn L, Fagin JA. Therapy: Lenvatinib and radioiodine-refractory thyroid cancers. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(6):325-7.

# Largos supervivientes en carcinoma de cabeza y cuello en recaída o metastásico. ¿Cuál es la dirección óptima del tratamiento?

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

*Área de Oncología. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga*

La mayoría de los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurrente o metastásico (R/M) no son candidatos a tratamientos con intención curativa. La quimioterapia paliativa basada en dobletes de cisplatino es el tratamiento estándar para la mayoría de estos pacientes, asumiendo que su principal beneficio es la paliación de los síntomas a través de la obtención de una remisión objetiva. Hasta recientemente, los regímenes más activos consistían en la combinación de cisplatino con 5-fluorouracilo (FU) o con paclitaxel. Estos regímenes consiguen una tasa de respuesta en torno al 30%, con una mediana de tiempo libre de progresión de 3-4 meses y una supervivencia global de 6 a 8 meses (1).

Cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha sido el único fármaco dirigido contra una diana molecular que ha conseguido un aumento de la supervivencia, cuando se combina con cisplatino y FU, en el tratamiento del CECC R/M. En el ensayo EXTREME, 442 pacientes fueron aleatorizados a recibir cisplatino o carboplatino asociado a FU por 6 ciclos, o al mismo esquema más cetuximab (dosis de carga de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguido de una dosis semanal de 250 mg/m<sup>2</sup>). Los pacientes de la rama de cetuximab que no progresaban durante la quimioterapia continuaban recibiendo cetuximab hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no tolerable. La supervivencia global fue de 7.4 meses con quimioterapia y de 10.1 meses con la asociación de cetuximab a quimioterapia. También mejoró la supervivencia libre de progresión (3.3 *versus* 5.6 meses) y la tasa de respuestas objetivas (20% *versus* 36%). Todas las diferencias alcanzaron la significación estadística. Los pacientes que recibieron cetuximab presentaron mayor incidencia de toxicidad cutánea grado 3, hipomagnesemia y sepsis, pero estos efectos no se asociaron con un deterioro en la calidad de vida (2). Desafortunadamente otros fármacos antidiana estudiados con posterioridad no han demos-

trado eficacia clínicamente relevante en este grupo de pacientes (3).

A pesar de estos datos no muy alentadores, en los últimos años los clínicos encargados del tratamiento de esta patología estamos empezando a observar pacientes que sobreviven largo tiempo, significativamente más de dos años, desde el diagnóstico de recidiva no rescatable o metástasis. No sería realista atribuir este hecho exclusivamente a la irrupción de cetuximab en el tratamiento de estos pacientes, sino que posiblemente varios factores están incidiendo en la mayor supervivencia de algunos de estos pacientes:

- 1º. La mayor eficacia del tratamiento sistémico y la posibilidad de aplicar un tratamiento para mantener la respuesta y de una posterior secuenciación de los tratamientos.
- 2º. El aumento de incidencia del CECC relacionado con el virus del papiloma humano (HPV).
- 3º. El abordaje multidisciplinario agresivo de la enfermedad oligometastásica, facilitado por las mejoras técnicas de la cirugía y de la radioterapia.

Recientemente el Instituto Catalán de Oncología ha descrito que en torno a un 3% (7 de 255) de los pacientes tratados con cetuximab y quimioterapia en primera línea (seguido de mantenimiento con cetuximab) se mantienen en remisión completa en la actualidad con seguimiento mínimo de 36 meses y mediano de 74 meses (4). En una reciente publicación del estudio EXTREME se aprecia que todos los pacientes que se mantienen sin progresión más de 12-24 meses (aproximadamente un 3%) fueron tratados en el brazo que recibió cetuximab (5).

Del mismo modo que la infección por VPH es un factor pronóstico favorable en CECC localmente avanzado, ahora hay datos retrospectivos provenientes de ensayos de grupos cooperativos que apoyan una implicación pronóstica similar en la enfermedad R/M. Fakhry et al. (6) evaluaron 181 pacientes con cáncer de orofaringe trata-

dos en los ensayos 0129 y 0522 del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Después de la progresión de la enfermedad, los pacientes con tumores p16 positivo, en comparación con los tumores p16 negativos, presentaron una mejoría significativa de la supervivencia a 2 años (54.6% *versus* 27.6%, respectivamente) y de la mediana de supervivencia global (2,6 *versus* 0,8 años, respectivamente;  $p < 0.001$ ). Del mismo modo, Argiris et al. (7) demostraron una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global en 64 pacientes con cáncer de orofaringe tratados en los ensayos ECOG 1395 y 3301 (mediana de 12,9 *versus* 6,7 meses para pacientes VPH positivos *versus* negativos, respectivamente;  $p < 0.014$ ). Actualmente los pacientes con CECC R/M deben ser tratados de manera similar, independientemente del estado de VPH. Sin embargo, estos estudios ilustran la importancia de la estratificación VPH en futuros ensayos clínicos para determinar impacto en los resultados del estudio.

Para pacientes seleccionados que presentan enfermedad oligometastásica puede ser de utilidad la erradicación en forma agresiva de todos los sitios conocidos de la enfermedad. Un meta-análisis de 13 estudios que incluye 403 pacientes con CECC metastásico sometidos a metastasectomías pulmonares entre 1986 y 2001, ha demostrado una tasa de supervivencia global a 5 años del 29,1% (8). Dos de los estudios incluidos informaron de una peor supervivencia a 5 años cuando los tumores primarios eran de cavidad oral frente al resto de localizaciones (9,2% *versus* 32,4%, respectivamente;  $p < 0.001$  en un estudio; y 15,4% *versus* 45,2%, respectivamente;  $p < 0.01$  en el otro estudio). Dos estudios también observaron una correlación entre la presencia de ganglios linfáticos cervicales metastásicos en el momento de diagnóstico inicial con peores tasas de supervivencia global a 5 años. Otros factores pronósticos desfavorables incluyeron la presencia de múltiples nódulos pulmonares y la resección pulmonar incompleta. A pesar de varias limitaciones inherentes (difícil distinción entre segundo cáncer primario de pulmón y metástasis, variación en el año de publicación, variabilidad en los protocolos de tratamiento, seguimiento y técnica quirúrgica), los autores concluyeron que este meta-análisis proporciona nivel

de evidencia 2A para la indicación de metastasectomía en pacientes seleccionados con metástasis pulmonares.

Los datos a largo plazo sobre el tratamiento agresivo de la enfermedad oligometastásica en sitios distintos del pulmón o el uso de técnicas no quirúrgicas tales como la radioterapia corporal estereotáctica son limitados. Además, no se dispone de ensayos que hayan evaluado la utilidad de la terapia sistémica adyuvante después de oligometasectomía; por lo tanto, este enfoque no puede ser recomendado rutinariamente y, si se considera, deben sopesarse la relación beneficio/toxicidad (9).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562-3567.
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-1127.
3. Sacco AG, Cohen EE. Current treatment options for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3305-3313.
4. Rullán AJ, Linares J, Taberna M, Vázquez S, Mesía R. Enfermedad recurrente/metastásica en cancer de cabeza y cuello. Aparición de pacientes largos supervivientes con la introducción de cetuximab. XV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid, octubre de 2015. Abstract 362.
5. Vermorken JB, Psirry A, Mesía R, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 801-807.
6. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3365-3373.
7. Argiris A, Li S, Ghebremichael M, et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: An analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 1410-1416.
8. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, et al. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 208-218.
9. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 91: 47-63.

# Nuevas perspectivas en el tratamiento del linfoma folicular

JOSÉ GÓMEZ CODINA

*Hospital Universitari i Politecnic La Fe. Valencia*

Los linfomas foliculares son el segundo linfoma en incidencia y afectan por lo general a pacientes de edades medias o avanzadas. Su historia natural, aun siendo variable, se caracteriza por un curso generalmente indolente y una larga expectativa de vida. Son neoplasias muy sensibles al tratamiento, aunque las recaídas son frecuentes en su evolución.

En los estadios localizados (I y II) y sin factores de riesgo (< 20%), la Radioterapia es la principal opción terapéutica y consigue la curación definitiva de más de la mitad de los pacientes. En casos muy seleccionados, la abstención terapéutica y la “espera vigilante” puede ser una opción a considerar. La asociación de Quimioterapia (QT) y Rituximab, seguida de Irradiación sobre los campos afectos, podría mejorar los resultados de la RT aislada.

Los estadios avanzados (III y IV) y/o con factores de riesgo (> 80% de los casos) son un grupo heterogéneo y su tratamiento es más complejo.

En casos seleccionados de buen pronóstico, una alternativa razonable puede ser la abstención terapéutica, demorando el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. En este grupo se ha ensayado el tratamiento con Rituximab en monoterapia, con resultados discutibles.

En la mayoría de los casos, debe administrarse tratamiento una vez establecido el diagnóstico. La QT es el arma terapéutica básica. La asociación de QT (CHOP, CVP o Bendamustina) más Rituximab aumenta la supervivencia de manera significativa frente a la QT aislada, por lo que es el tratamiento estándar actual.

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes que han alcanzado una buena respuesta, debe formar parte de la estrategia terapéutica.

En estos tumores, las respuestas iniciales se siguen, frecuentemente, de recaídas más o menos tardías, que suelen ser de nuevo sensibles al tratamiento. En esta situación existen una gran cantidad de alternativas tera-

péuticas y es necesario individualizar cada caso. En los casos de mal pronóstico, un tratamiento agresivo con QT de inducción a la remisión (Tipo ESHAP, DHAP, MINE, ICE, asociada a Rituximab) seguida de QT intensiva de consolidación, es una opción a considerar. En las recaídas sin factores adversos, una QT con esquemas de segunda línea, la radioinmunoterapia (<sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan), la Radioterapia convencional o los nuevos fármacos son algunas de las alternativas disponibles.

Los linfomas foliculares son uno de los escenarios donde nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas están consiguiendo mayores éxitos y donde una pléyade de medicamentos de nueva generación va a incorporarse al arsenal terapéutico disponible.

A lo largo de la presentación se hará una puesta al día de los más importantes y de los que tienen más avanzados sus programas de desarrollo clínico.

Entre ellos, cabe destacar:

- Nuevas formas de administración:
  - Rituximab subcutáneo (1).
- Nuevos agentes QT:
  - Bendamustina (2).
- Anticuerpos monoclonales de última generación:
  - Obinutuzumab (3).
  - Ofatumomab (4).
- Inhibidores de proteasoma:
  - Bortezomib (5).
- Inhibidores de TKs:
  - Idelalisib (6,7).
  - Ibrutinib (8).
- Inmunomoduladores:
  - Lenalidomida (9).
- Inmunoterapia de nueva generación:
  - Nivolumab (10).
  - Pidilizumab (11).
- Inmunotoxinas:
  - Polatuzumab (12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 343-352.
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-1210.
3. Sehn LH, Chua NS, Mayer J, et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr LBA8502).
4. Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV, et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157: 438-445.
5. Cohen JB, Switchenko JM, Koff JL, et al. A phase II study of bortezomib added to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2015; 171: 539-5346. See comment in PubMed Commons below
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008-1018.
7. Gilles AS, et al. Idelalisib efficacy and safety in follicular lymphoma patients from a phase 2 study. *ASCO* 2015; Abstract 8529.
8. Bartlett NL, et al. Ibrutinib Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FL): Preliminary Results of a Phase 2 Consortium (P2C) Trial. *ASH* 2014; Abstract 800.
9. Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, et al. A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1667-1677.
10. Lesokhin AM, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *ASH* 2014; Abstract 291.
11. Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 69-77.
12. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase I study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 704-715.

# Importancia del control de la emesis para el oncólogo médico

BEATRIZ GARCÍA PAREDES

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

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

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

Sin embargo, y a pesar de la importancia del problema, continuamos subestimando tanto la incidencia como las repercusiones que las náuseas y los vómitos tienen para los pacientes y para el sistema sanitario.

Por ello, es importante conocer bien cual son los objetivos del tratamiento antiemético y los principios generales de debemos seguir (Tabla I). Como ya se ha mencionado, el mejor tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia es la prevención, que debe cubrir todo el período de riesgo que va desde las primeras 24 horas (emesis aguda), hasta los cinco días posteriores a recibir el tratamiento (emesis tardía). Realizar una profilaxis desde el inicio del tratamiento es importante, puesto que la emesis tardía está relacionada con la presencia de

emesis aguda, y el hecho de presentar náuseas y vómitos durante un ciclo de quimioterapia favorece la aparición de emesis anticipatoria en los siguientes ciclos de tratamiento.

La profilaxis antiemética está basada en el uso de fármacos dirigidos a inhibir la señal de determinados neurotransmisores implicados en el proceso de emesis. Entre los fármacos actualmente disponibles se incluyen los antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>), los corticoides, los antagonistas el receptor de neuroquinina-1 (NK-1), los antagonistas de los receptores dopaminérgicos (D<sub>2</sub>), las benzodiazepinas, los neurolepticos, los cannabinoides, y los nuevos fármacos que combinan un anti-5HT<sub>3</sub> (palonosetrón) con un anti-NK (netupitant) (NEPA).

Para la elección del tratamiento antiemético se debe tener en cuenta el tipo de emesis (aguda o tardía), y realizar una adecuada valoración de los factores de riesgo de emesis relacionados con el paciente y con el tratamiento (3). Los más importantes, por ser los únicos recogidos en las guías clínicas y en los ensayos, son aquellos relacionados con el tratamiento, como el potencial emetógeno de los fármacos empleados (Tabla II), la dosis, el esquema terapéutico, la combinación con radioterapia y la vía de administración. Sin embargo, existen otros factores dependientes del paciente, que muchas veces no se tienen en cuenta, y que pueden conducir a infraestimar el riesgo de emesis y, consecuentemente, a realizar un tratamiento subóptimo. Entre estos factores podemos mencionar: la edad joven, el género femenino, antecedentes de cinetosis y de emesis gravídica, un bajo consumo de alcohol, mal estado general, insomnio, ansiedad y expectativas de presentar eventos adversos.

Basándose en estos criterios, varias sociedades oncológicas (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN, SEOM) han desarrollado guías de tratamiento para la prevención de la emesis aguda y tardía inducida por quimioterapia, con



TABLA I  
OBJETIVOS Y PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO EN ONCOLOGÍA

<i>Objetivos</i>
Prevenir la emesis tan completamente como sea posible (PRIMARIO)
Minimizar el impacto de la emesis en la calidad de vida relacionada con la salud
Que el tratamiento que sea lo más cómodo posible para los pacientes y el personal sanitario
Reducir la hospitalización, el uso excesivo de recursos sanitarios y los costes asociados
Eliminar los potenciales efectos adversos del propio tratamiento antiemético
<i>Principios generales</i>
El mejor tratamiento es la prevención
Considerar los factores de riesgo: poder emetógeno y características individuales
Proteger durante todas las fases de la emesis y desde el primer ciclo de tratamiento
Aplicar las dosis mínimas eficaces
Pautar medicación de rescate

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

Alto (> 90%)	Cisplatino	Carmustina
	Mecloretamina	Dacarbazina
	Estreptozotocina	Hexametilmelamina
	Ciclofosfamida > 1500 mg/m <sup>2</sup>	Procarbacina
Moderado (30-90%)	Oxaliplatino	Epirubicina
	Citarabina > 1000 mg/m <sup>2</sup>	Idarubicina
	Carboplatino	Irinotecan
	Ifosfamida	Bendamustina
	Ciclofosfamida < 1500 mg/m <sup>2</sup>	Clofarabina
	Azacitidina	Ciclofosfamida
	Alemtuzumab	Temozolomida
	Doxorubicina	Vinorelbina
Daunorubicina	Imatinib	
Bajo (10-30%)	Paclitaxel	Bortezomib
	Docetaxel	Cetuximab
	Mitoxantrona	Trastuzumab
	Topotecan	Catumaxomab
	Etoposido	Panitumumab
	Pemetrexed	Capecitabina
	Methotrexate	TegafurUracilo
	HCL Doxorubicina liposomal iv	Etoposido
	Temsirolimus	Sunitinib
	Ixabepilona	Fludarabina
	Mitomicina	Everolimus
	Gemcitabina	Lapatinib
	Cytarabina < 1000 mg/m <sup>2</sup>	Lenalidomida
5-Fluoruracilo	Talidomida	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)

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

Mínimo (<10%)	Bleomicina	Clorambucilo
	Busulfan	Hidroxiurea
	Cladibrina	Melfalan
	Fludarabina	Methotrexato
	Vinblastina	6-Tioguanina
	Vincristina	Gefitinib
	Vinorelbina	Sorafenib
	Bevacizumab	Erlotinib

un alto grado de consenso entre ellas, que se actualizan periódicamente (4-7). Sin embargo, varios estudios sugieren que la adhesión a las recomendaciones actuales recogidas en las guías es menos que subóptima: más del 20% de los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena no reciben un tratamiento adecuado (8). Dos estudios observacionales, uno norteamericano con 1295 pacientes (INSPIRE) y otro europeo con 991 pacientes (PEER) han observado que sólo el 57% y 55% respectivamente de los pacientes tratados con quimioterapia altamente y moderadamente emetógena reciben profilaxis antiemética de acuerdo con las guías clínicas (9,10). Además, han demostrado que la profilaxis realizada de acuerdo con las recomendaciones clínicas, aumenta significativamente la proporción de pacientes que consiguen una respuesta completa (no náuseas ni vómitos en los cinco días posteriores a recibir el ciclo de quimioterapia). Por lo tanto el control de la emesis secundaria a quimioterapia continúa siendo un reto y una asignatura pendiente para los oncólogos a día de hoy.

Por último, a pesar de los avances conseguidos hasta la fecha en el campo de la emesis secundaria a quimioterapia, quedan varias cuestiones pendientes de resolver, puesto que entre un 10% y un 30% de pacientes no consiguen un control satisfactorio siguiendo las recomendaciones establecidas en las guías. Entre los asuntos a mejorar, además de incrementar la adhesión de los profesionales sanitarios a las recomendaciones de tratamiento, debemos continuar con la investigación de otros posibles neurotransmisores implicados en el proceso de la emesis; desarrollar fármacos más eficaces (especialmente para el control de las náuseas), optimizar las combinaciones de los fármacos actualmente disponibles, y mejorar el control de la emesis con los esquemas de quimioterapia

de varios días y con los fármacos orales. Todo ello con el objetivo de conseguir que nuestros pacientes, además de vivir más, vivan mejor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008;14(2):85-93.
2. Oo TH, Hesketh PJ. Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Nat ClinPractOncol* 2005;2(4):196-201.
3. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J ClinOncol* 1997;15(1):116-23.
4. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v232-v243.
5. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
6. NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Antiemesis, Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1. 2014. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
7. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, et al. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *ClinTransl Oncol* 2013;15(12):1030-6.
8. Kaiser R. Antiemetic guidelines: are they being used? *Lancet Oncol* 2005;6(8):622-5.
9. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, et al. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* 2014;10(1):68-74.
10. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23(8):1986-1992.

# Estabilizaciones a largo plazo en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas

JAVIER MARTÍN BROTO

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

## ESTUDIOS COMPARATIVOS HISTÓRICOS

Después de añadir fármacos hasta construir los esquemas CYVADIC o MAID en los años 70, arrastrados por el éxito en linfomas y otros tumores agresivos, vino una época más reflexiva, la década de los 80, en la que estudios randomizados fueron desmontando la poli quimioterapia en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (SPB). En aquella época, el marcador de eficacia al que más se prestaba atención era el porcentaje de respuestas.

El grupo ECOG, empezó a sembrar dudas de lo adecuado de la poli quimioterapia en SPB al no poder demostrar ninguna ventaja en la adición de vincristina o ciclofosfamida a la doxorubicina en un ensayo fase III.

Cuando se comparó ADIC con doxorubicina el efecto positivo de la adición del DTIC sólo tenía traducción en el porcentaje de respuestas: 30% vs. 18% pues la mediana de supervivencia iba a ser la misma: 8 meses. El GOG dirigió un trabajo similar sobre sarcomas uterinos con ausencia de ventajas en supervivencia de ADIC vs. doxorubicina.

El SWOG aleatorizó 335 pacientes en 3 ramas: ADIC vs. ADIC y ciclofosfamida vs. ADIC + actinomicina D. Se comprobó que ni la adición de ciclofosfamida ni la de actinomicina D mejoraban las cifras de supervivencia respecto al esquema ADIC.

El esquema MAID (adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 7,5 g/m<sup>2</sup>, DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> ic) se puso a prueba con ADIC (mismas dosis de adriamicina y de DTIC) en un fase III mostrando mayor porcentaje de respuestas (32% vs. 17%) y mayor tiempo a la progresión (6 vs. 4 meses) a favor de MAID. Sin embargo, la toxicidad grado 3-4 (92% vs. 55%) y las muertes tóxicas (4% vs. 0,6%) fueron también mayores con MAID. Se comprobó también que la intensidad de dosis de doxorubicina era muy difícil de mantener en el esquema MAID tras el primer ciclo.

La EORTC, por su parte, despejó las dudas que pudieran quedar sobre las ventajas de la poli quimioterapia en SPB avanzados y aleatorizó CYVADIC versus doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup>) versus doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) e ifosfamida (5 g/m<sup>2</sup>). Las respuestas fueron del 28%, 23% y 28% respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 13 meses para CYVADIC y de 12 meses para los otros dos esquemas. Se registró toxicidad severa en el 32% de los pacientes con CYVADIC, 15% con doxorubicina e ifosfamida y 13% con doxorubicina.

En década de los 90 los investigadores enfocaron el concepto de intensidad de dosis, apoyados por la llegada de los factores estimulantes de colonias granulocíticas, y tras observar que la poli quimioterapia en SPB avanzados no aportaba ventajas en supervivencia. Se optó por explorar la doxorubicina e ifosfamida, los fármacos más activos en SPB con diferentes esquemas de dosis, solos o en combinación.

En 1993 la EORTC publicó un 45% de respuestas, la mayor en su experiencia, con la combinación de doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas con soporte GM-CSF. Estudios de dosis-respuesta en doxorubicina mostraron que dosis ≤ 50 mg/m<sup>2</sup> obtenían una respuesta del 11% mientras que dosis en el rango de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> las respuestas oscilaban entre 20 % y 37%. En el caso de ifosfamida los ensayos fase II mostraron mayores respuestas con dosis de 10 g/m<sup>2</sup> respecto a 6 g/m<sup>2</sup>. El grupo español GEIS obtuvo un 37,7% de respuestas en primera línea con ifosfamida 14 g/m<sup>2</sup> en infusión de 6 días con soporte GM-CSF.

Se han llevado a cabo multitud de ensayos fase II sobre la combinación de doxorubicina e ifosfamida con distintas dosis y esquema de administración. Se advierte una relación dosis respuesta, pero son pocos los estudios randomizados que han sondeado el potencial beneficio de una mayor intensidad de dosis. Se ha comparado en 294 pacientes la actividad de doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e

ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> versus doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Las respuestas fueron del 21% y 23,3% respectivamente y la mediana a la progresión fue de 19 y 29 semanas ( $p = 0,03$ ) a favor del brazo con mayor intensidad de dosis, no hubo diferencias en la supervivencia global.

Con la información disponible, no es posible afirmar que un esquema de quimioterapia en combinación sea más efectivo que doxorubicina en monoterapia en términos de supervivencia global.

En situaciones de SPB agresivos en personas jóvenes y con buen ECOG, la opción de combinación de antraciclinas e ifosfamida podría ser más activa en obtención de respuestas. En este sentido, para pacientes en los que la reducción volumétrica sea importante para intentar un rescate quirúrgico o una mejor paliación, tendrá sentido intentar un tratamiento con la combinación citada. Hasta los años 2000-2005 las cifras que manejábamos ante un paciente con SPB avanzado eran: porcentaje de respuesta en primera línea menor o igual al 40%, mediana de supervivencia libre de enfermedad alrededor de 4-5 meses y mediana de supervivencia alrededor de 10-12 meses.

#### FÁRMACOS DE 2.<sup>a</sup> LÍNEA

La incorporación de trabectedina en la década 2.000-2.010, en la segunda línea de SPB ha supuesto disponer de un tratamiento de largo recorrido y con toxicidad manejable. La práctica asistencial indica que un tercio de pacientes están en tratamiento prolongado durante más de 6 meses con trabectedina. En las primeras observaciones de los estudios fase II con este fármaco se advirtió que los porcentajes de supervivencia libre de progresión a los 3 y 6 meses estaban muy por encima del umbral de fármacos activos considerados por la EORTC. Así, trabectedina conseguía PFR a 6 meses del 35% cuando el umbral de la EORTC estaba en 14%. Lo llamativo de este fármaco es que conseguía estas estabilizaciones prolongadas en el contexto de un porcentaje de respuesta por RECIST de sólo el 8%. Además se trataba de un fármaco, que a diferencia de los clásicos adriamicina/ifosfamida, no tenía toxicidad acumulativa, esto significaba que podía ser un fármaco de largo recorrido, además no producía alopecia. En un estudio reciente, se comparó la administración de trabectedina con dacarbacina en 2.<sup>a</sup> línea en leiomiomas o liposarcomas avanzados. Se randomizaron 518 pacientes con resultado favorable a trabectedina en PFS 4.2 vs. 1.5 meses ( $p < 0.0001$ ). El reclutamiento de este estudio ha sido uno de los mayores en la historia de estudios fase III dentro de los SPB y ha posibilitado la aprobación de trabectedina por la FDA.

Por otra parte, resultados del estudio PALETTE fase III que comparó la administración de Pazopanib (inhibidor angiogénico y multi-kinasa) vs. placebo en una randomización 2:1 a favor de pazopanib, mostraron una supervi-

vencia libre de progresión que favorecía al grupo tratado con pazopanib frente al placebo con medianas de 4,6 meses y de 1.5 meses respectivamente con una hazard ratio de 0.31. El análisis de supervivencia no alcanzó significación estadística. Se ha presentado una actualización de datos del primer estudio fase II de pazopanib en el que se comunican las características de largos supervivientes. Aquellos con SG > 18 meses tenían un perfil de ECOG 0 y hemoglobina normal. El grado también tuvo influencia. Un 3.5% de pacientes permanecían con pazopanib más de 2 años, estos pacientes tenían metástasis exclusiva en pulmón.

Por lo tanto, la incorporación de estos fármacos en el arsenal de 2.<sup>a</sup> línea de SPB ha implicado un mejor control de la enfermedad, con prolongaciones de supervivencia libres de enfermedad sin añadir una toxicidad excesiva. De hecho en los estudios recientes comparativos de primera línea, se aportan medianas de supervivencia actuales que superan los 15 meses, llegando en algunos casos hasta 20 meses. Esta mejora, sin duda es debida a la incorporación de fármacos de segunda línea.

#### PROYECCIÓN FUTURA

En fechas recientes tenemos motivos para el optimismo y se vislumbra que podría demostrarse ventajas en supervivencia respecto a la administración de adriamicina. Por un lado, la aldorubicina (adriamicina con un linker que modifica farmacocinética consiguiéndose concentraciones más elevadas de adriamicina intratumorales) demostró ventajas en la supervivencia libre de progresión respecto a la adriamicina sola en primera línea de sarcomas avanzados. En PFS 8.4 vs. 4.7 meses ( $p=0.0002$ ) y en PFR a los 6 meses 67.1% vs. 36.1% ( $p = 0.008$ ) a favor de aldorubicina. El dato que no acaba de encajar fue la pobre respuesta observada para adriamicina. Está en marcha el ensayo fase III. Por otra parte, la combinación de olaratumab (inhibidor de PDGFRa) con adriamicina demostró resultados superiores a la adriamicina sola en sarcomas avanzados admitiendo líneas previas de tratamiento. En cuando a la supervivencia libre de progresión (PFS) las cifras fueron 6.6 vs. 4.1 meses ( $p = 0.0615$ ) a favor de la combinación. En supervivencia, la diferencia fue más notoria: 25 meses vs. 14.7 meses ( $p = 0.0005$ ) a favor de la combinación.

En otro estudio fase III, se comparó la administración de eribulina vs. dacarbacina en segunda línea de L-sarcoma avanzados. En 452 pacientes randomizados se objetivó ventajas en supervivencia global: 13.5 vs. 11.5 meses a favor de la rama con eribulina aunque no hubo diferencias en PFS: 2.6 meses para ambos brazos.

De los últimos estudios se desprende que las medianas de supervivencia que se obtienen en 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> línea son muy superiores a las alcanzadas hace algo más de una década. La incorporación de fármacos que sin objetivar importantes porcentajes de respuesta, pero si estabilizaciones prolongadas, han hecho posible este avance en SPB.

# Pembrolizumab en el melanoma metastásico. Cambio de paradigma en el tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea

LUIS DE LA CRUZ MERINO

*Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al regulador negativo de actividad linfocitaria denominado receptor de muerte programada 1 (PD-1, “programme-death 1”) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Pembrolizumab se asocia frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con su mecanismo de acción inmunológico. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, suelen resolverse después de iniciar el tratamiento médico adecuado con terapia inmunosupresora (corticoides en la mayor parte de casos, infliximab, micofenolato y otros) o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab (Tabla I).

Los datos relativos a toxicidad y manejo seguro de pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basan esencialmente en el estudio fase I KEYNOTE-001 y los ensayos clínicos pivotaes fase III KEYNOTE-006 y -002 (1-3). Globalmente, se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en 1.012 pacientes con tres niveles de dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En conjunto, las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) fueron diarrea (15%), náuseas (12%), prurito (25%), erupción (25%), artralgia (13%) y astenia (33%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

TABLA I

RECOMENDACIONES GENERALES DE MANEJO DE LAS TOXICIDADES INMUNORRELACIONADAS

<i>Toxicidad CTCAE</i>	<i>Manejo</i>
Grado 1	Tratamiento de soporte Monitorización estrecha de síntomas Excluir infecciones Educación del paciente
Grado 2	Suspender inmunoterapia hasta disminución toxicidad a grado 1 Valorar corticoides orales si síntomas > 5 días (prednisona 1 mg/kg/día)
Grado 3	Terapia de soporte Comenzar corticoides iv (1-2 mg/kg metilprednisolona) Si no se resuelve en 48 h considerar añadir otros inmunosupresores (infliximab, micofenolato) Valorar exploraciones específicas (colonoscopia) Valorar concurso de otros especialistas Suspender inmunoterapia y valorar reintroducción si toxicidad grado 1 o inferior Corticoides serían necesarios durante 3-6 semanas
Grado 4	Igual a grado 3 pero con suspensión definitiva de la inmunoterapia



A continuación revisaremos las principales toxicidades documentadas en los ensayos clínicos Keynote 002 y Keynote 006, que comparan pembrolizumab con quimioterapia e ipilimumab respectivamente (2,3).

- KEYNOTE-002: Estudio de fase II, aleatorizado y controlado que compara el uso de dos dosis de pembrolizumab en monoterapia con quimioterapia en pacientes con melanoma refractarios a ipilimumab (2).

Los efectos adversos más comunes en el grupo de pembrolizumab fueron astenia, edema generalizado y mialgia. La incidencia de los efectos adversos Grado 3-4 fue mayor en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia (26%) con respecto a los pacientes que recibieron pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg (11%) y 10 mg/kg (14%).

Los efectos adversos grado 3-4 más comunes en los grupos de pembrolizumab fueron hipopituitarismo, colitis, diarrea, disminución del apetito, hipokalemia, y neumonitis (si bien su incidencia fue del 1% o inferior en todos los casos). El efecto adverso grado 3-4 más común en el grupo de quimioterapia fue anemia (5%), astenia (5%), neutropenia (4%), y leucopenia (4%). Se interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento en 15 (8%) de los 178 pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg, 15 (8%) de los 179 pacientes tratados con pembrolizumab 10 mg/kg, y 30 (18%) de los 171 pacientes con quimioterapia. Se produjo la suspensión definitiva debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento en 5 (3%) pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg, 12 (7%) tratados con pembrolizumab 10 mg/kg, y 10 (6%) pacientes tratados con quimioterapia.

- KEYNOTE-006: Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de tres grupos, para evaluar la seguridad y la eficacia de dos pautas posológicas de pembrolizumab en comparación con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado (3).

Los efectos adversos más comunes de cualquier grado relacionados con el tratamiento de pembrolizumab fueron cansancio (20,9% en el grupo de 10 mg/kg cada 2 semanas y 19,1% en el grupo de 10 mg/kg cada 3 semanas), diarrea (16,9% y 14,4% respectivamente), rash (14,7 y 13,4, respectivamente) y prurito (14,4% y 14,1% respectivamente). Las reacciones de grado 3-4 se presentaron con una frecuencia de menos de 1%, excepto para la aparición

de diarrea que fue de 2,5% y 1,1% para los grupos de 10 mg/kg cada 2 semanas y cada 3 semanas respectivamente.

Con respecto a toxicidades severas grado 3 a 5 que presentaron los grupos de estudio, éstas fueron de un 13,3%, 10,1% y 19,9% para los grupos de pembrolizumab cada 2 semanas, pembrolizumab cada 3 semanas e ipilimumab respectivamente. La tasa de suspensión definitiva del tratamiento fue más baja en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab comparado con ipilimumab (4%, 6,9 y 9,4% respectivamente).

Entre los efectos adversos de especial interés por ser considerados efectos relacionados con la inmunidad, se encontraban en el grupo de pembrolizumab: hipotiroidismo (10,1% en el grupo que lo recibía cada 2 semanas y 8,7% en el grupo que lo recibía cada 3 semanas) e hipertiroidismo (6,5% y 3,2% respectivamente). Los efectos adversos de grado 3-4 que se reportaron con una frecuencia mayor del 1% fueron colitis (1,4% y 1,8% respectivamente) y hepatitis (1,1% y 1,8% respectivamente). En el grupo de ipilimumab, el efecto adverso más común fue colitis que ocurrió en el 8,2% de los pacientes. Efectos adversos de grado 3-4 que se reportaron con una frecuencia de más del 1% fue colitis (7%) e inflamación de la glándula pituitaria (hipofisitis) (1,6%). Hipotiroidismo e hipertiroidismo fueron los efectos adversos más frecuentes en el grupo que recibió pembrolizumab mientras que colitis e hipofisitis fueron las más frecuentes en el grupo que recibió Ipilimumab.

En general el grupo que recibió pembrolizumab presentó un perfil de seguridad más favorable que con ipilimumab.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Caroline Robert, Antoni Ribas, Jedd Wolchok et al, 2014. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384:1109-17.
2. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al, 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8):908-18.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, et al, 2015. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.



# Genomic classification of melanoma

MARÍA GONZÁLEZ CAO

*Servicio de Oncología Médica. Institut Oncología R. Rosell. Barcelona*

Melanoma is a malignancy that arises from melanocytes from a number of different sites in the body, such as the skin, mucosa, conjunctiva and uveal structures.

In recent years, advances in translational research have led to development of very active drugs for the treatment of several tumor types including melanoma. Recently, the identification of BRAF mutations in 40% of cutaneous melanomas has led to development of the first targeted drugs with strong activity in this disease (1).

Since 2011, the FDA has approved several agents for melanoma treatment, including targeted drugs for BRAF mutant melanomas such as vemurafenib, dabrafenib and trametinib (2,3). Nevertheless, new therapies are required due to the ability of melanomas to quickly develop resistance to these compounds, as well as to the high percentage of BRAF wild type melanomas (4).

In this presentation we describe the most recent advances in molecular biology of melanoma that could have therapeutic applications in the near future (Fig. 1).

With the emergence of powerful molecular diagnostic tools, a number of driver genetic alterations have been identified in melanoma (5).

The most frequent molecular alterations described in cutaneous melanomas are hot spot mutations in the BRAF and NRAS genes. Also, a subset of melanomas, mainly acral and mucosal melanomas present alterations in ckit, while uveal melanomas have mutations in more than 80% of cases in GNAQ/GNA11 genes (6).

Recently cutaneous melanomas have been classified into four molecular groups: BRAF mutant, NRAS mutant, NF1 mutant and Triple-WT (wild type) (7).

BRAF mutations (40% of metastatic cutaneous melanomas) are usually found in melanomas arising from intermittently sun-exposed skin areas. BRAF mutations are usually hot spot mutations in the V600 codon, the mutation T179A that results in the substitution of valine (V) for glutamine acid (E) in the second position

of codon 600 of exon 15 (V600E), which activates the MAPK signaling pathway. Other mutations in BRAF involving codon 600 are V600K and V600R. The second most frequent BRAF mutation is in K601 residue. Both BRAFV600 and K601 hot-spot mutations are anti-correlated with hot-spot mutations in NRAS. In contrast BRAF non hot-spot mutations concur with RAS hot-spot and NF1 mutations (7). Targeted drugs against BRAF mutation as single agents, and even better in combination with MEK inhibitors, have achieved high activity in this setting and were the first targeted drugs approved for metastatic melanoma (2,7).

The second most common mutations in cutaneous melanoma are occur in NRAS (20%), either at codon 12 or codon 61 (Q61R, Q61K, Q61L, Q61H, 61\_62QE>HK, G12RD/A and G13R/D). There are also other, less frequent mutations in other RAS members such as HRAS (G13D, G13S, Q61K) and KRAS (G12D, G12R, and Q61R); all are mutually exclusive to NRAS and BRAFV600 and K601 mutations (7). NRAS mutant melanomas are very aggressive and there is no active targeted drug for this subgroup, although efforts investigating the activity of some MEK inhibitors as single agents or in combination with CDK4 inhibitors, have achieved modest activity (8,9).

The third subtype described in cutaneous melanoma consists of mutant NF1, found in 14% of cases. This subtype has the highest mutation prevalence (39 mutations/Mb, more than double that of the other three subtypes of cutaneous melanoma). NF1 is a GTPase-activating protein known to down regulate RAS activity though its intrinsic GTPase activity. NF1 is mutated in more than 30% of non-hot spot BRAF/NRAS melanomas, mainly those with an UV-signature (70%). Patients with NF1 mutant melanoma are older than patients in the other subtypes (7).

The fourth subtype is Triple WT melanomas. This is a heterogeneous group characterized by a lack of muta-

tions in hot-spot BRAF, RAS, or NF1. Some of these melanomas have rare, low-frequency driver mutations including GNAQ, GNA11, KIT, CTNNB1 and EZH2. In contrast, in Triple WT subtype there is unfrequent mutations in TP53, comparing with the other subtypes. Only 30% of melanomas in the Triple-WT subgroup harbored a UV signature, compared with 90% of BRAF/RAS/NF1 mutant melanomas. In contrast, Triple-WT melanomas have more copy number changes (CNAs) and complex structural arrangements, affecting KIT, PDGFRA, KDR (VEGFR2), CDK4, CCND1, MDM2 and TERT. In contrast, in BRAF mutant melanomas the most frequent CNAs are found in BRAF, MITF and the PD-L1 gene (CD274). In NRAS mutant melanomas, amplifications are found in NRAS (7).

In uveal melanoma there are no mutations in BRAF and most patients, more than 80%, have mutations in the GNAQ or GNA11 genes. These affect codons 209 (95%) or 183 (5%) and result in loss of GTPase activity leading to constitutive activation of downstream effector pathways. Mutant GNAQ and GNA11 directly activate PKC, while MAPK pathway activation occurs as a consequence of PKC activation (10).

During this presentation we will review the most important discoveries regarding molecular biology of melanoma that could have clinical implications in the near future.

REFERENCES

- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54. Epub 2002/06/18.
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867-76. Epub 2014/09/30.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(9992):444-51. Epub 2015/06/04.
- Gonzalez-Cao M, Rodon J, Karachaliou N, Sanchez J, Santarpia M, Viteri S, et al. Other targeted drugs in melanoma. Annals of translational medicine. 2015;3(18):266. Epub 2015/11/26.
- Karachaliou N, Pilotto S, Teixeira C, Viteri S, Gonzalez-Cao M, Riso A, et al. Melanoma: oncogenic drivers and the immune system. Annals of translational medicine. 2015;3(18):265. Epub 2015/11/26.
- Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. Melanoma Res. 2014;24(6):525-34. Epub 2014/10/12.
- Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell. 2015; 161(7):1681-96. Epub 2015/06/20.
- Atefi M, Titz B, Avramis E, Ng C, Wong DJ, Lassen A, et al. Combination of pan-RAF and MEK inhibitors in NRAS mutant melanoma. Mol Cancer. 2015;14:27. Epub 2015/02/04.
- Li J, Xu M, Yang Z, Li A, Dong J. Simultaneous inhibition of MEK and CDK4 leads to potent apoptosis in human melanoma cells. Cancer Invest. 2010;28(4):350-6. Epub 2009/12/09.
- Chen X, Wu Q, Tan L, Porter D, Jager MJ, Emery C, et al. Combined PKC and MEK inhibition in uveal melanoma with GNAQ and GNA11 mutations. Oncogene. 2014;33(39):4724-34. Epub 2013/10/22.

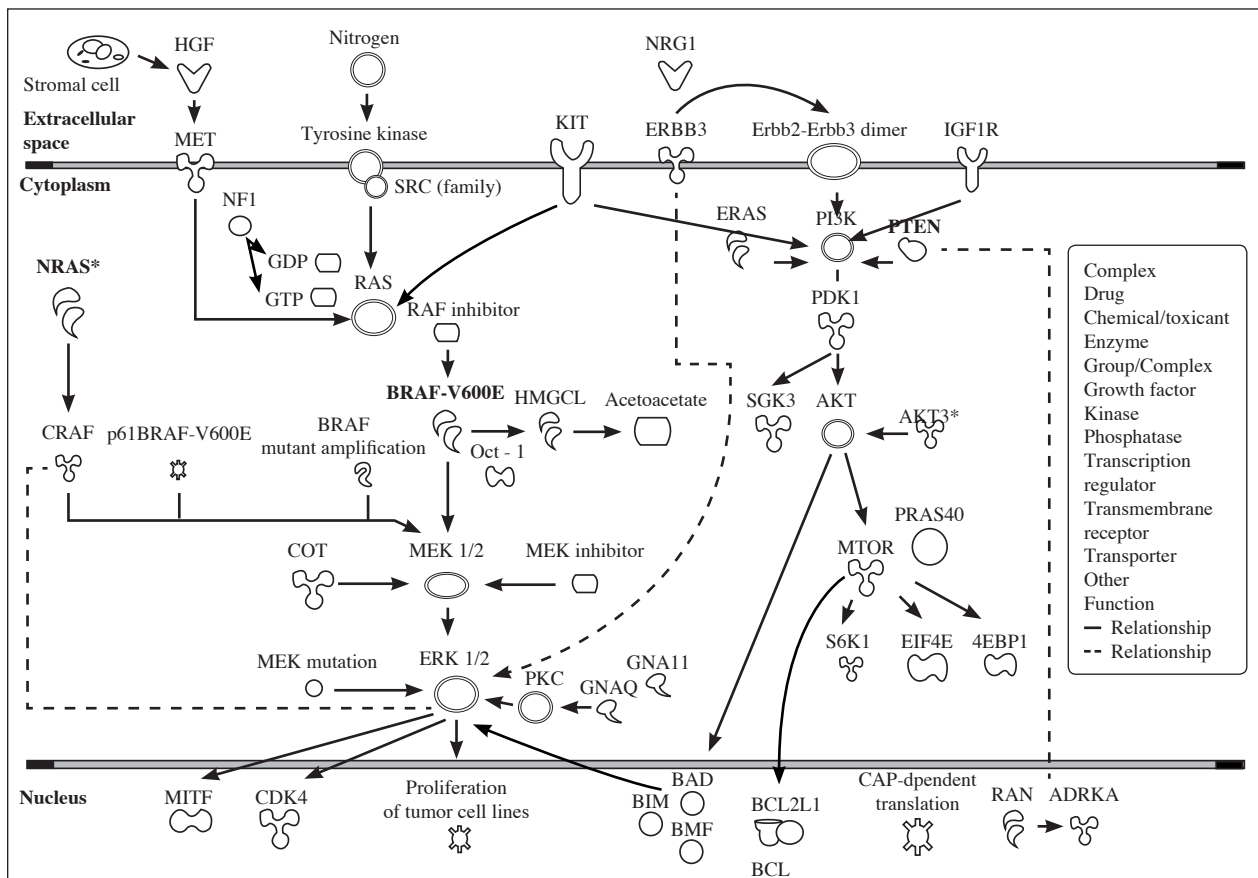


Fig. 1. Main pathways involved in melanoma (5).

# Beneficio en supervivencia con vemurafenib

VIRTUDES SORIANO TERUEL

*Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

## INTRODUCCIÓN

El melanoma es uno de los tumores con mayor número de mutaciones.

En los últimos años se ha producido una mejor comprensión de las claves moleculares involucradas en el desarrollo, progresión y pronóstico.

Dos de las principales vías de señalización que controlan la proliferación y supervivencia en el melanoma son la activación de la vía MAPK y PI3K/AKT.

RAF es una familia de proteínas que intervienen en la vía de señalización intracelular de las MAP cinasas regulando la proliferación, diferenciación y la supervivencia celular. BRAF está mutado en el 40-50% de los pacientes melanoma, sobre todo en aquellos sin daño solar crónico, estando incrementada la proliferación por la activación constitutiva de BRAF quinasa. En más del 90% de los casos esta mutación del gen BRAF es una mutación puntual del exón 15 (cambio de timina por adenina) que causa la sustitución de ác. glutámico por valina en la posición 600 de la proteína BRAF (mutación V600E).

Vemurafenib (PLX 4302) es un potente inhibidor oral selectivo con la mutación V600, en agosto 2010 se presentaron los resultados del Fase 1, con escalada de dosis, seguido por una fase de extensión de 32 pacientes con la máxima dosis administrada sin efectos adversos (dosis recomendada para la fase 2: 960 mg BID). En pacientes seleccionados se realizó biopsia previa y durante el tratamiento, objetivando la inactivación de la vía oncogénica MAPK se correlaciona con regresión parcial o completa en el 81% de los pacientes con respuestas en todas las localizaciones con enfermedad (Fig. 1).

En el estudio BRIM2, estudio Fase 2 se valoraron las Respuestas Objetivas en 132 pacientes BRAF mutados V600E/K previamente tratados, con una o más líneas previas, de los que el 61% eran Estadio M1c. Con un seguimiento medio de 12.9 meses 53% R. globales, con

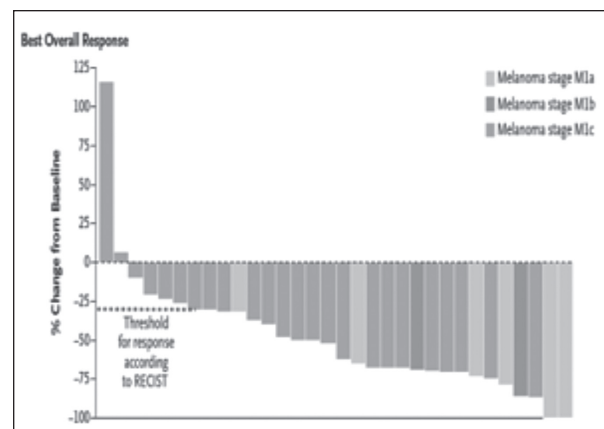


Fig. 1. Respuestas globales fase de extensión.

respuesta en la primera valoración en la mayoría de los pacientes, duración media de la respuesta de 6.7 meses, 6.8 meses de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 15.9 meses (Figs. 2 y 3).

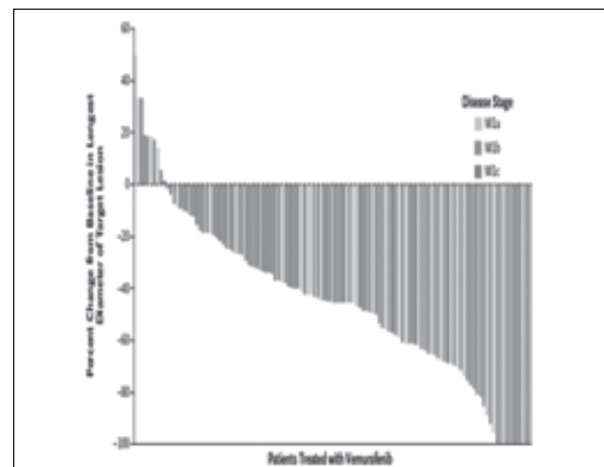


Fig. 2. BRIM2. Respuestas globales.

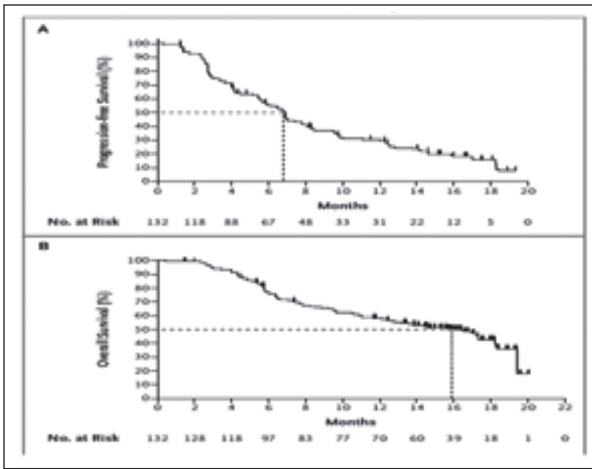


Fig. 3. BRIM2: SLP Y SG.

En el estudio Fase 3, BRIM3, el tratamiento con vemurafenib en pacientes con melanoma estadio IV y IIIC no resecable, con mutación BRAF V600E y V600K sin tratamiento previo, se asocia a una disminución del riesgo de muerte y de progresión comparado con dacarbacina, siendo este beneficio en todos los subgrupos de pacientes valorados en el análisis, inclusive los de peor pronóstico, estadios M1c o con LDH elevada. Supervivencia global media en el grupo tratado con vemurafenib de 13.6 meses frente a 9.7 meses los tratados con dacarbacina con un HR 0.7 (CI 95% 0.57-0.87) y  $p < 0.0008$  (Fig. 4).

El perfil de seguridad de vemurafenib en los estudios realizados, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron sobre todo la toxicidad cutánea, artralgia y fatiga. En un 12% fotosensibilidad grado 2/3. En el estudio BRIM3 un 18% (61 pacientes) desarrolló carcinoma escamoso cutáneo, keratoacantoma o ambos, todas las lesiones fueron tratadas con exéresis simple. Un 38% de los pacientes tratados con vemurafenib precisaron modificación de dosis por acontecimientos adversos.

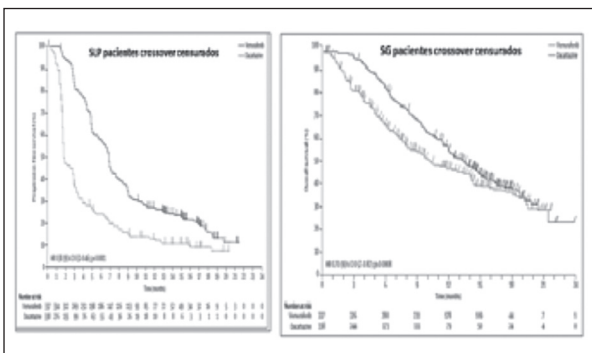


Fig. 4. BRIM3: SLP Y SG.

VEMURAFENIB Y METÁSTASIS EN SNC

En un 50% de los pacientes con melanoma Estadio IV desarrollan enfermedad en SNC (20% de los casos al inicio) en un 70% de las autopsias, siendo la principal causa de muerte del melanoma metastásico con una supervivencia media inferior a 6 meses. Estos pacientes no son incluidos habitualmente en los ensayos clínicos.

Los pacientes con mutaciones BRAF o NRAS tienen más riesgo de desarrollar metástasis en SNC, 24% estadio IV BRAF o NRAS mutado vs. 12% BRAF o NRAS nativo.

En la revisión retrospectiva de 283 pacientes con metástasis cerebrales con BRAF V600E mutado tratados con vemurafenib, en el 48.1% de los pacientes se evidenció respuestas objetivas en la enfermedad intracraneal. La supervivencia global estimada por Kaplan-Meier a los 12 meses fue del 59%. En el análisis multivariado el tamaño (5-10 mm vs. <5 mm), número de metástasis cerebrales ( $\geq 5$  vs. <2), número de localizaciones extracraneales y enfermedad progresiva previo inicio tratamiento con vemurafenib fueron predictores de mortalidad.

Dummer et al. estudiaron en 24 pacientes con metástasis cerebrales por melanoma previamente tratados (radioterapia holocraneal, estereotáctica, cirugía o ambos) para valorar la seguridad del tratamiento. La media de SLP fue de 3.9 meses y SG media de 5.3 meses, en 10/24 pacientes (42%) se objetivaron respuestas parciales en localizaciones extra e intracraneales. En 4/24 (17%) toxicidad grado 3, los cuatro carcinoma escamoso, el resto de toxicidades similares a las referidas en estudios previos con vemurafenib.

CONCLUSIONES

- El bloqueo de la vía oncogénica MAPK con el inhibidor de BRAF vemurafenib, ha supuesto un gran beneficio en el tratamiento de los melanoma BRAF mutados, con mejoría de la supervivencia en base a estudios fase 3.
- Alto porcentaje de respuestas objetivas, con una SLP 6.9 m y SG 13.6 meses.
- Perfil de seguridad tolerable, siendo la toxicidad cutánea la de mayor frecuencia.
- Vemurafenib ha mostrado actividad en Metástasis cerebrales, tanto en pacientes sin tratamiento previo como pretratados a nivel cerebral.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. The Cancer Genome Atlas Network. Cell 161, 1681-1696, June 18, 2015.
2. Eran Hodis, Ian R. Watson, Gregory V. Kryukov, Stefan T. Arold, Marcin Imielinski, et al. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. Cell. 2012 July 20; 150(2): 251-263.
3. Smruti J. Vidwans, Keith T. Flaherty, David E. Fisher, Jay M. Tenenbaum, Michael D. Travers, Jeff Shrager. A Melanoma Mo-

- lecular Disease Model. PLoS ONE | www.plosone.org March 2011 | Volume 6 | Issue 3 | e18257.
4. Paolo A Ascierto, John M Kirkwood, Jean-Jacques Grob, Ester Simeone, Antonio M Grimaldi, Michele Maio, Giuseppe Palmieri, Alessandro Testori, Francesco Marincola and Nicola Mozzillo The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2012, 10:85.
  5. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:809-195.
  6. Sosman JA, Kim KB, Schuter L et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N. Engl J Med* 2012; 366: 707-14.
  7. 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.
  8. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323-32.
  9. Anforth R, Fernández-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013; 14: 11-18.
  10. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, Hwu P, Bedikian. Prognostic Factors for Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Cancer* 2011 Apr 15;117(8):1687-96.
  11. Gibney GT, Gauthier G, Ayas Ch, Galebach P et al. Treatment patterns and outcomes in BRAF V600E-mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real-world setting. *Cancer Medicine* 2015, 4(8):1205-1213.
  12. Dummer R et al. Vemurafenib in patients with BRAF-V600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *European Journal of Cancer* 50 (2014) 611-621.



# Abordaje dual en el bloqueo de MAPK

ENRIQUE ESPINOSA ARRANZ

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

La inhibición de BRAF supone una estrategia fundamental para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado que tienen mutaciones BRAF. Los inhibidores específicos producen respuestas rápidas e intensas en la mayoría de los casos, aunque la norma es que se desarrolle resistencia al cabo de una media de seis meses. Una forma de vencer o retrasar la aparición de resistencia consiste en combinar el inhibidor de BRAF con un inhibidor de MEK, incidiendo así en dos puntos de la misma vía metabólica. Las dos combinaciones mejor estudiadas hasta la fecha - dabrafenib con trametinib y vemurafenib con cobimetinib- han demostrado

ser superiores a la monoterapia, fundamentalmente en tiempo hasta la progresión (que se sitúa entre los 10 y los 12 meses) y en supervivencia global (entre 22 y 25 meses). Las combinaciones tienen, en general, menor toxicidad cutánea que la monoterapia con un inhibidor de BRAF, pero incrementan la incidencia de otros efectos adversos.

Actualmente están pendientes los resultados de ensayos que analizan la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK en adyuvancia y están en marcha ensayos que exploran esta misma combinación asociada a inmunoterapia.

# Nuevos tratamientos antiangiogénicos en cáncer de pulmón

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. Este proceso afecta a factores proangiogénicos y antiangiogénicos que conducen a la estimulación de múltiples células para construir nuevos microvasos anormales produciendo alteraciones en el microambiente. La vía VEGF 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 y PDGF 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 que ha demostrado beneficio significativo en supervivencia ha sido el anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGF bevacizumab (1,2). La combinación de dobles de platino con bevacizumab es un tratamiento estándar en pacientes que cumplen los criterios para poderlo recibir (CPNM no escamoso, sin hemoptisis clínicamente significativa y sin tumor que invada grandes vasos mediastínicos). Sin embargo, no se ha conseguido beneficio significativo en supervivencia de esta combinación como terapia adyuvante en el recientemente presentado Estudio ECOG1505 (3).

En 2ª línea de tratamiento 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 (4), aunque es un fármaco todavía no aprobado. Varios fármacos antiangiogénicos se han ensayado en combinación con quimioterapia (docetaxel) consiguiendo resultados positivos para supervi-

vencia: ramucirumab (5) y nintedanib (6). Otros agentes antiangiogénicos ensayados en este contexto no han demostrado eficacia significativa: sorafenib, vandetanib, sunitinib, aflibercept...

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado que se une específicamente al dominio extracelular de VEGFR-2 con alta afinidad, previniendo la unión de todos los ligandos de VEGF y la activación del receptor (7).

El Estudio REVEL (5) es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo, que se lleva a cabo en 26 hospitales de los 6 continentes en pacientes con CPNM con estadio IV que han progresado durante o después de una línea de quimioterapia basada en platino, con o sin bevacizumab o tratamiento de mantenimiento, y se compara ramucirumab asociado a docetaxel con docetaxel asociado a placebo. Los pacientes tenían que tener un estado general ECOG 0-1, cumplir los criterios de elegibilidad para antiangiogénicos (no invasión de grandes vasos, no cavitación intratumoral, hipertensión arterial controlada, no perforación gastrointestinal o fístula, no tromboembolismo arterial en los 6 meses previos, no hemoptisis franca en los 2 meses previos o hemorragia gastrointestinal grado 3-4 en los 3 meses anteriores).

La aleatorización se hizo 1:1 y los pacientes se estratificaron según estado general, sexo, tratamiento de mantenimiento y región geográfica. El objetivo 1º del estudio fue supervivencia global, y se realizó un análisis de calidad de vida y control de síntomas, así como de biomarcadores. Se incluyeron 1242 pacientes y se observaron diferencias significativas en el objetivo 1º de supervivencia global, con mediana de 10,5 meses para el brazo experimental *versus* 9,1 meses para el brazo control, HR = 0.86, p = 0.023, estando balanceadas entre ambos brazos las líneas de tratamiento sucesivas, y manteniéndose estas diferencias tras el análisis de sensibilidad (Fig. 1). Aunque el estudio no tenía poder para el

análisis de subgrupos, se observaron mejores resultados para el tratamiento con ramucirumab para la mayoría de subgrupos (excepto para pacientes ancianos).

También se consiguieron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión a favor del tratamiento experimental, medianas de 4,5 *versus* 3 meses, HR = 0.76,  $p < 0.0001$ , efecto que también se mantuvo para la mayoría de los subgrupos. Y también se observó diferencia en la tasa de respuesta, 23% *versus* 14%,  $p < 0.0001$ .

La toxicidad fue algo superior para el tratamiento con ramucirumab con una mayor incidencia de efectos adversos sobre todo neutropenia y fiebre neutropénica, astenia e hipertensión arterial. En cuanto a la calidad de vida, no se observaron diferencias en el tiempo al deterioro del paciente.

No se dispone todavía de información del análisis de biomarcadores, aunque hasta la fecha no se han conseguido resultados satisfactorios en estudios previos con antiangiogénicos.

El 12 de diciembre de 2014 la FDA aprueba el uso de ramucirumab para su administración en combinación con docetaxel en el tratamiento de 2ª línea de CPNM tras tratamiento con quimioterapia con un doblete de platino,

por alcanzar el objetivo de superioridad en supervivencia global, con un perfil de seguridad aceptable en relación con los beneficios conseguidos.

En pacientes con mutación EGFR se ha llevado a cabo en 1ª línea de tratamiento un estudio fase II aleatorizado administrando el inhibidor tirosina quinasa de EGFR erlotinib con bevacizumab *versus* erlotinib con placebo, con diferencias significativas en supervivencia libre de progresión para la combinación, especialmente para la mutación de la delección en exón 19 (8). Ramucirumab también se está ensayando en el Estudio RELAY en combinación con erlotinib comparándolo con erlotinib más placebo en la misma población de pacientes mutados EGFR pero además sin la mutación T790M.

En 1ª línea se ha ensayado la asociación de ramucirumab con carboplatino/paclitaxel en un estudio fase II en CPNM consiguiendo una supervivencia libre de progresión mediana de 7,8 meses (9). También se ha ensayado en un estudio fase II aleatorizado en combinación con cisplatino o carboplatino/pemetrexed en carcinoma no escamoso (10), y con cisplatino o carboplatino/gemcitabina en carcinoma escamoso, con datos iniciales de actividad clínica.

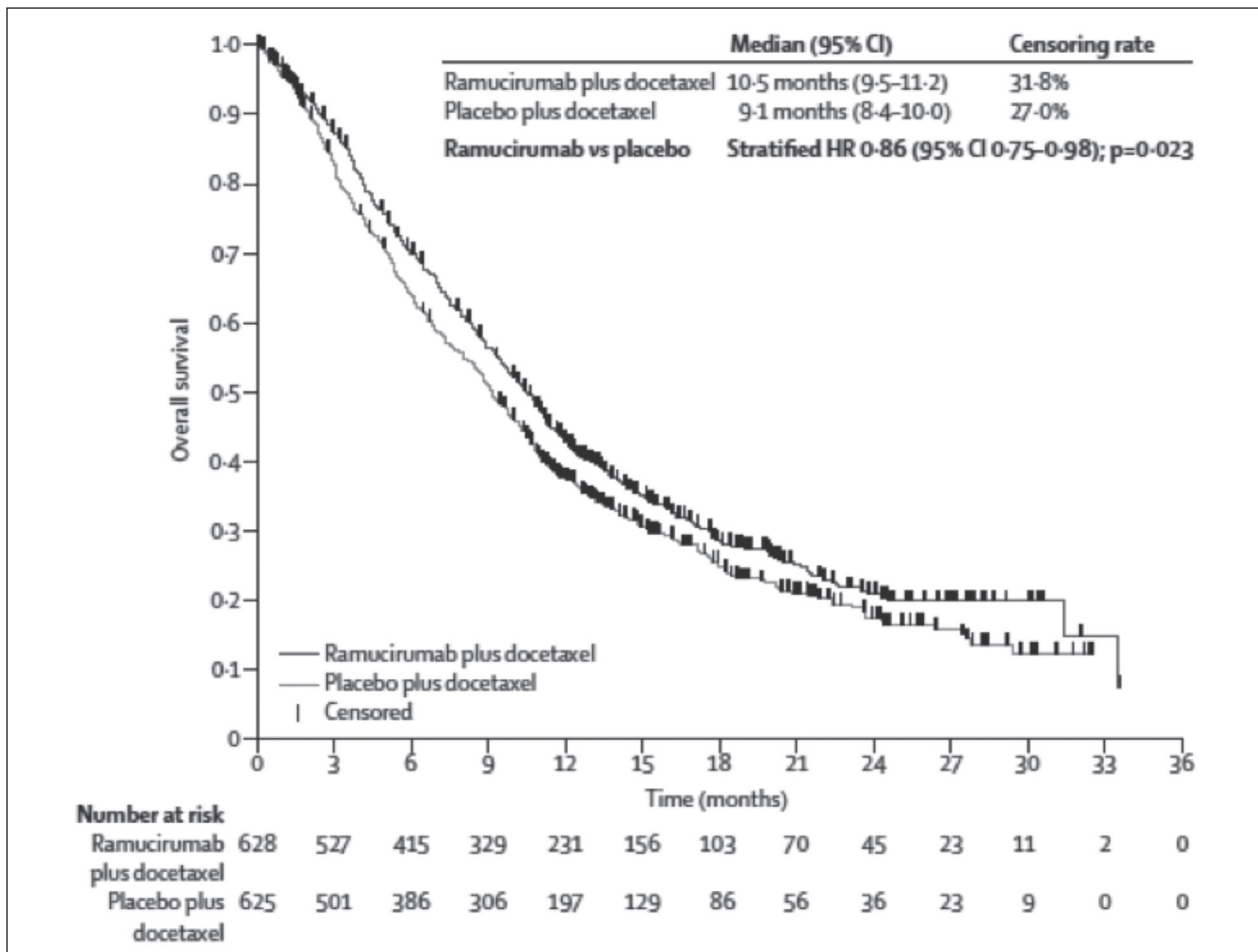


Fig. 1. Supervivencia global del Estudio REVEL.

Otros retos a alcanzar con ramucirumab son su combinación con otros fármacos como la nueva inmunoterapia (inhibidores de los controles inmunes) o en combinación con otras terapias dirigidas, eficacia en estadios más precoces, estudio de los mecanismos de resistencia o identificación de biomarcadores.

#### 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: 2542-2550.
2. Soria JC, Mauguén 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. Wakelee H, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of E1505. *J Thorac Oncol* 2015; 10:PLEN04.01.
4. Soria, JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus 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.
5. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus 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: 665-673.
6. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus 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: 143-155.
7. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 780-87.
8. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1236-44.
9. Camidge DR, Berge EM, Doebele RC, et al. A phase II, open-label study of ramucirumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with stage IIIB/IV non–small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1532-9.
10. Doebele RC, Spigel D, Tehfe M, et al. Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015;121:883-92.

# Tratamiento del CPCNP 1.<sup>a</sup> línea EGFR+, ¿qué TKI elegir basado en la evidencia actual?

MANUEL COBO DOLS, VANESA GUTIÉRREZ, LUIS RODELO, OMAR LÓPEZ, MARÍA RUIZ, ANA GODOY, IRENE LÓPEZ

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. El subtipo histológico más frecuentes (85% de los pacientes) es el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP). En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CPCNP se presentan en una fase avanzada (IIIB o IV), en la que la quimioterapia sistémica sigue siendo el tratamiento estándar, con una supervivencia del 1-2% a 5 años (1). Los avances en el tratamiento personalizado basado en dianas moleculares son la mejor opción para optimizar estos resultados. El fenómeno de la adicción oncogénica, mediante el cual algunos tumores se convierten en altamente dependientes de un gen específico para su supervivencia y proliferación, proporciona la justificación para terapias dirigidas específicas. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un oncogén crítico en este sentido. El EGFR es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) consistente en receptores transmembrana tirosina quinasa, y desempeña un papel clave en la regulación de la proliferación celular, la migración y la diferenciación. La desregulación de la actividad de EGFR por mecanismos oncogénicos a causa de las mutaciones de EGFR, activa las vías de señalización celulares. Aproximadamente un 30% de los pacientes asiáticos y un 10% de los occidentales con CPCNP con histología adenocarcinoma, tienen una mutación del EGFR (2).

## INHIBIDORES DE EGFR DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN

El CPCNP con mutación de EGFR depende de la señalización de EGFR para su crecimiento y supervivencia y son a menudo sensibles al tratamiento con inhibidores

de la tirosina quinasa del EGFR (TKIs). El tratamiento TKIs de EGFR (gefitinib, erlotinib, y afatinib) se asocia con tasas de respuesta de 56-74% y ofrece una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10 a 14 meses, claramente superior a la quimioterapia basada en platino. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes progresarán dentro del 1<sup>o</sup>-2<sup>o</sup> año tras el inicio del tratamiento (resistencia adquirida) (3-12).

Varios ensayos de fase III randomizados que han sido realizados para comparar EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib o gefitinib) frente a la quimioterapia basada en doblete de platino más un nuevo agente de tercera generación) como tratamiento de primera línea o EGFR. Los TKIs de primera línea, se asociaron con una mayor tasa de respuesta y una mejor supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con la quimioterapia citotóxica. Los 8 ensayos randomizados que compararon en primera línea tratamientos con TKI frente a quimioterapia en combinación con cisplatino, incluyen 4 ensayos en los que el TKI fue gefitinib (3-6); 2 ensayos con erlotinib (7-9), y 2 ensayos con afatinib (10,11). En todos ellos, se observó un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, de forma global, en ninguno se objetivó un beneficio significativo en supervivencia global (SG) favorable a las terapias con TKIs. Se han elaborado diversos meta-análisis en los que se engloban los 8 estudios, en los que de forma global se exponen estos resultados y en los que, en el global de los pacientes, hay un beneficio significativo en SLP favorable a los TKIs, pero no así en SG (12).

Respecto a los ensayos con gefitinib, destaca el estudio IPASS, en el que se comparó gefitinib frente a quimioterapia con el esquema carboplatino AUC 5 o 6 y paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, en 1217 pacientes y demostró, como objetivo principal del estudio, la no inferioridad en términos de mediana de SLP entre ambos tratamientos (5,7 frente a 5,8 meses, HR = 0,74;



$p < 0,001$ ), sin diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos según el sexo y hábito tabáquico. Tampoco se registraron diferencias en la tasa de respuesta global (43% frente a 32,2%,  $p < 0,001$ ) ni en la mSG (18,8 frente a 17,4 meses, HR 0,90). En el análisis preplaneado de población portadora de la mutación de EGFR ( $n = 417$ ; 35,9%), la mediana de SLP resultó claramente favorable a gefitinib frente a quimioterapia (9,5 frente a 6,3 meses, HR 0,48,  $p < 0,001$ ), al igual que ocurrió con la tasa de respuesta global (71,2% frente a 47,3%,  $p < 0,001$ ), pero sin diferencias en términos de mediana de SG (21,6 frente a 21,9 meses, HR 1), lo cual se explica por el fenómeno de “cross-over” (3). El estudio First-Signal, comparó gefitinib frente a un esquema de quimioterapia con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> el día 1 asociado a gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 21 días. No se alcanzó el objetivo principal del estudio que era demostrar un beneficio en SG a favor de gefitinib (22,3 frente a 22,9 meses, HR 0,93,  $p = 0,604$ ), sin que tampoco se demostraran diferencias en la mediana de SLP (5,8 frente a 6,4 meses, HR 1,2,  $p = 0,138$ ) y la tasa de respuesta global (55,5% frente a 46%,  $p = 0,101$ ) en la población general del estudio. En el análisis preplaneado de población portadora de mutación de EGFR ( $n = 42$ , 13%), se demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de gefitinib frente a quimioterapia en mediana de SLP (8 frente a 6,3 meses, HR 0,54) y TRO (84,6% frente a 37,5%,  $p = 0,0002$ ), y sin diferencias de nuevo en mediana de SG (27,2 frente a 18,4 meses, HR 1,04), debido probablemente al acceso a un TKI del 75% de los pacientes tratados con quimioterapia (4). El estudio NEJ002, aleatorizó 228 pacientes a los tratamientos de gefitinib frente a quimioterapia basada en carboplatino AUC6 y paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. El estudio demostró como objetivo principal un beneficio en la mediana de SLP de 10,8 frente a 5,4 meses a favor de gefitinib (HR 0,32,  $p < 0,001$ ), así como en la tasa de respuesta global (73,7% frente a 30,7%,  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en la SG debido al escaso tamaño muestral y de nuevo al cross-over en la casi totalidad de los pacientes tratados con quimioterapia que fueron posteriormente tratados con gefitinib (5). Por su parte, el estudio WJTOG3405, aleatorizó 177 pacientes a gefitinib frente a quimioterapia con cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> asociado a docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Se demostró un aumento a favor de gefitinib en la mediana de SLP de 9,2 frente a 6,3 meses (HR 0,49,  $p < 0,001$ ) y en la tasa de respuesta global de 62,1% frente a 32,2% ( $p < 0,001$ ). El análisis de la SG fue negativo, con cifras de medianas de supervivencia global de 36 meses frente a 39 meses (HR 1,19), y ello se explica según los autores por las mismas razones de diseño estadístico del estudio (bajo tamaño muestral y/o potencia estadística) y la elevada tasa de cross-over (6).

Respecto a erlotinib, el ensayo clínico más representativo fue el ensayo EURTAC. Se trata de un ensayo

randomizado que comparó erlotinib 150 mg/d frente a la quimioterapia elegida por el investigador (cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) o gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8), o carboplatino (AUC 6 con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> o AUC 5 con gemcitabina 1.000 mg / m<sup>2</sup>). Los pacientes fueron estratificados por tipo de mutación EGFR y PS (ECOG) (0 vs. 1 vs. 2). El objetivo principal del ensayo fue encontrar diferencias en SLP. Entre 15 de febrero 2007 y 04 de enero 2011, 174 pacientes con mutaciones de EGFR se fueron incluidos. La mediana de SLP fue de 9,7 meses (IC 95%: 8,04-12,3) en el grupo de erlotinib, en comparación con 5,2 meses (4,5-5,8) en el grupo de quimioterapia estándar (HR 0,37; 95% IC 0,25-0,54;  $p < 0,0001$ ). No se observaron diferencias en SG, probablemente por el escaso número de pacientes incluidos y por el “cross-over” (9).

Con respecto a afatinib, se realizó un análisis conjunto de los dos ensayos randomizados realizados en pacientes adenocarcinoma en estadio IIIB o IV con mutación positiva del EGFR no tratados previamente, los estudios LUX-LUNG 3 ( $n = 345$ ) y LUX-LUNG 6 ( $n = 364$ ). Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2: 1 para recibir afatinib o quimioterapia (pemetrexed en cisplatino [LUX-LUNG 3] o gemcitabina cisplatino [LUX-LUNG 6]), estratificados por el tipo de mutación EGFR (deleción exón 19, Leu858Arg, u otro) y origen étnico (LUX-LUNG 3 solamente). Se planificó el análisis de los datos de supervivencia global maduros en la población por intención de tratar. La mediana de seguimiento en LUX-LUNG 3 fue de 41 meses (rango 35-44); 213 (62%) de 345 pacientes habían muerto. La mediana de seguimiento en LUX-LUNG 6 fue de 33 meses (rango 31-37); 246 (68%) de 364 pacientes habían muerto. En LUX-LUNG 3, la mediana de supervivencia global fue de 28,2 meses (IC 95% 24,6-33,6) en el grupo afatinib y 28,2 meses (20,7-33,2) en el grupo de pemetrexed - cisplatino (HR 0,88, IC 95% 0,66-1,17,  $p = 0,39$ ). En LUX-LUNG 6, la mediana de supervivencia global fue de 23,1 meses (IC 95% 20,4-27,3) en el grupo afatinib y 23,5 meses (18,0-25,6) en el grupo de gemcitabina con cisplatino (HR 0,93, IC 95% 0,72-1,22,  $p = 0,61$ ). Sin embargo, en los análisis preplanificadas, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con tumores con deleción del exón 19 en el grupo afatinib que en el grupo de quimioterapia en ambos ensayos: en LUX-LUNG 3, la mediana de supervivencia global fue de 33,3 meses (IC del 95%: 26,8 a 41,5) en el grupo afatinib frente a 21,1 meses (16,3-30,7) en el grupo de quimioterapia (HR 0,54, IC 95% 0,36-0,79,  $p = 0,0015$ ); en LUX-LUNG 6, fue 31,4 meses (IC del 95%: 24,2 a 35,3) versus 18,4 meses (14,6-25,6), respectivamente (HR 0,64, IC 95%: 0,44 hasta 0,94,  $p = 0,023$ ). Por el contrario, no hubo diferencias significativas por grupo de tratamiento para los pacientes con mutación EGFR Leu858Arg en ninguno de los ensayos: en LUX-LUNG 3, la mediana de supervivencia global fue de

27,6 meses (19,8-41,7) en el grupo afatinib frente a 40,3 meses (24,3- no alcanzado) en el grupo de quimioterapia (HR 1,30; IC del 95%: 0,80- 2,11;  $p = 0,29$ ); en LUX-LUNG 6, fue 19,6 meses (IC del 95%: 17,0-22,1) *versus* 24,3 meses (19,0-27,0), respectivamente (HR 1,22, IC del 95%: 0,81 - 1,83;  $p = 0,34$ ). En ambos ensayos, los eventos adversos grados 3-4 más comunes relacionados con afatinib fueron toxicidad cutánea (37 [16%] de 229 pacientes en LUX-LUNG 3 y 35 [15%] de 239 pacientes en LUX-LUNG 6), diarrea (33 [14%] y 13 [5%]), paroniquia (26 [11%] en LUX-LUNG 3), y estomatitis o mucositis (13 [5%] en LUX-LUNG 3). En LUX-LUNG 3, neutropenia (20 [18%] de 111 pacientes), fatiga (14 [13%]) y leucopenia (nueve [8%]) fueron los de grado 3-4 eventos adversos más comunes relacionados con la quimioterapia, mientras que en LUX-LUNG 6, los eventos adversos de grado 3-4 más comunes relacionados con la quimioterapia fueron neutropenia (30 [27%] de 113 pacientes), vómitos (22 [19%]), y leucopenia (17 [15%]). La conclusión de este estudio conjunto, fue que aunque afatinib no mejoró la supervivencia global en la población global de ninguno de los ensayos, la supervivencia global fue mejorada con afatinib en los pacientes con delección 19. La ausencia de un efecto en pacientes con mutaciones de EGFR Leu858Arg sugiere que la delección del exón 19 se comporta de forma diferente y podría ser una enfermedad distinta de la población con mutación Leu858Arg y estos dos subgrupos deben analizarse por separado en los ensayos futuros.

Una de las posibles explicaciones para esta mejoría en supervivencia global para afatinib en el brazo de afatinib es el escaso cross-over en el brazo de quimioterapia, con lo que el número de pacientes que recibieron un TKI en segunda línea tras progresión a la quimioterapia, fue menor que en otros estudios realizados con gefitinib y erlotinib. Sin embargo, cuando se consideran de forma exclusiva los centros participantes en los que sí se permitía el cross-over, los resultados en cuanto al beneficio significativo en supervivencia global para afatinib fueron muy similares.

Se ha realizado un subanálisis del ensayo Luxlung 3 en población japonesa exclusivamente, que tiene la peculiaridad que tras la interrupción del tratamiento del estudio, la mayoría de los pacientes (93,5%), recibieron terapia contra el cáncer, incluido TKIs de segunda línea en pacientes en el brazo de quimioterapia. La mediana de la SLP (datos de corte: febrero 2012) para afatinib frente a cisplatino / pemetrexed fue 13,8 *vs.* 6,9 meses (HR, 0,38; IC del 95%: 0,20-0,70;  $P = 0,0014$ ) en todos los pacientes japoneses ( $N = 83$ ), más pronunciadas en los pacientes con mutaciones comunes (del 19 / L858R; HR, 0,28; IC 95%, 0,15-0,52;  $p < 0,0001$ ) y específicamente del 19 (HR, 0,16; IC 95%, 0,06-0,39;  $p < 0,0001$ ). La mediana de SLP también mejoró en pacientes con L858R (HR, 0,50; IC 95%, 0,20-1,25;  $p = 0,1309$ ). La mediana de SG (datos de corte: Noviembre 2013) con

afatinib frente a cisplatino / pemetrexed fue 46,9 *vs.* 35,8 meses (HR, 0,75; IC 95%, 0,40-1,43;  $p = 0,3791$ ) en este subgrupo de pacientes japoneses, con un mayor beneficio en pacientes con mutaciones comunes (HR, 0,57; IC 95%, 0,29- 1,12;  $p = 0,0966$ ) y específicamente en pacientes con del 19 (HR, 0,34; IC del 95%, 0,13-0,87;  $p = 0,0181$ ). La SG no fue diferente significativamente en pacientes con la mutación L858R (HR, 1,13; IC del 95%, 0,40-3,21;  $p = 0,8212$ ). Estos datos apoyarían la hipótesis que la mejoría en supervivencia global para afatinib en el subgrupo de pacientes con delección del 19 no estaría condicionada por los tratamientos posteriores, ya que casi el 94% de los pacientes recibieron TKI tras la progresión en el brazo de cddp-pemetrexed (14).

Sin embargo, en los análisis por mutaciones específicas respecto a los datos con gefitinib, en el estudio IPASS (3), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la SLP entre los dos tipos de mutación (HR 0,78; IC 95%, 0,51-1,19). En el estudio WJTOG3405 (6), incluyó un análisis comparativo preplanificado entre las dos mutaciones. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre del 19 y L858R para la supervivencia libre de progresión con 9 frente a 9,6 meses respectivamente, y con una HR 1,13 (IC 95%: 0,63-2,02;  $p = 0,68$ ). En el estudio el NEJ002 (5) tampoco hubo diferencias significativas en la respuesta ni en la SLP entre los pacientes con del 19 (82,8% y 11,5 meses) y L858R (67,3% y 10,8 meses). Posteriormente, con gefitinib, se realizó un análisis post-hoc de los pacientes con delección del exón 19 o mutación L858R del EGFR que recibieron gefitinib en el estudio NEJ002, que comparó gefitinib a carboplatino-paclitaxel. Un total de 58 pacientes y 57 pacientes con EGFR del19 recibieron gefitinib y carboplatino-paclitaxel, respectivamente. No se observaron diferencias en SG entre los pacientes que recibieron gefitinib y carboplatino-paclitaxel independientemente del tipo de mutación: delección 19 (29,3 meses frente a 29,7 meses,  $p = 0,53$ ) o L858R (28,4 meses frente a 25,1 meses),  $p = 0,45$  (15).

El estudio LuxLung 7 es un estudio fase II randomizado en pacientes con CPNM avanzado y mutación EGFR, en el que se randomizó (1: 1) recibir en primera línea afatinib (A) 40 mg/d frente Gefitinib (G) 250 mg/d, estratificado por tipo de mutación (del19 o L858R) y la presencia de metástasis cerebrales. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o más allá de si se considera beneficioso por el investigador. El objetivo principal del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) por comité de revisión independiente, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF) y la supervivencia global (OS). Los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad, la reducción del tumor, y la seguridad. Un total de 319 pts fueron asignados al azar a A ( $n = 160$ ) o G ( $n = 159$ ). A excepción de un ligero desequilibrio de género (mujeres: 56,9% [A] frente a

66,7% [G]), las características basales fueron similares: raza (Asia: 58,8% vs. 55,3%), EGFR tipo de mutación (del 19: 57,5% vs. 58,5%). Afatinib mejoró significativamente la SLP (HR = 0,73; IC del 95%, 0,57- 0,95; p = 0,0165) y TTF (HR = 0,73; IC del 95%, 0,58-0,92; p = 0,0073) en comparación con G. Este efecto fue consistente para respuesta global (70% vs. 56%, p = 0,0083), y para los subgrupos por tipo de mutación y la raza. El dato de supervivencia global aún no está maduro. La toxicidad 3-4 más frecuente fueron diarrea (12,5%) y erupción cutánea / acné (9,4%) con A y aumento de la alanina aminotransferasa (8,2%), con G. Respecto a la enfermedad pulmonar intersticial, se observó en 0 (A) vs. 4 pts (G) (2,5%). La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el mismo en cada brazo (6,3%). La conclusión del estudio fue que afatinib en primera línea mejoró significativamente la SLP vs. gefitinib en EGFRm + pts. Los eventos adversos fueron manejables con las mismas bajas tasas de abandono en ambos brazos (16).

Dacomitinib, con una estructura similar a afatinib, es otra molécula pequeña oral inhibidor irreversible la familia de tirosina quinasa de la familia HER. Recientemente, se ha publicado un análisis conjunto de dos ensayos randomizados, Archer 1009 (NCT01360554) y A7471028 (NCT00769067), que compararon en pacientes con CPNM avanzado con mutación de EGFR tipo delección de exón 19 y mutación L858R en primera línea para comparar la eficacia de dacomitinib frente a erlotinib. Se analizaron 121, 101 de los cuales tenían mutaciones activadoras en el exón 19 o 21. Para los pacientes con delección exon19 / mutación 21, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,6 meses [95% IC 9,0 -18,2] con dacomitinib y 9,6 meses (95% IC 7,4-12,7) con erlotinib [HR 0,717 (95% IC 0,458-1,124), p = 0,146]. La mediana de supervivencia global fue de 26,6 meses (IC 95% 21,6-41,5) con dacomitinib frente a 23,2 meses (IC 95% 16,0-31,8) con erlotinib [HR 0,737 (IC 95% 0,431-1,259), p = 0,265]. Dacomitinib se asoció con una mayor incidencia de diarrea y mucositis en ambos estudios en comparación con erlotinib. La conclusión del estudio fue que dacomitinib es un agente activo con una eficacia comparable a erlotinib en los pacientes con mutación de EGFR. El subgrupo con delección exón 19 se observaron resultados favorables con dacomitinib. Actualmente se ha completado el reclutamiento de un estudio fase III comparaba dacomitinib frente gefitinib en este contexto (ARCHER 1050; NCT01774721) (17).

#### INHIBIDORES EGFR DE TERCERA GENERACIÓN

El mecanismo más común de resistencia adquirida a TKIs de EGFR (50-60%), es el desarrollo de una mutación de EGFR adicional, la T790M. Esta mutación conduce a una afinidad mejorada para ATP, reduciendo

así la capacidad de los TKIs reversibles, competitivos con ATP, para unirse al dominio tirosina quinasa del EGFR. Una estrategia para superar este mecanismo de resistencia es mediante el uso de inhibidores irreversible de EGFR afatinib y dacomitinib, que han demostrado ser eficaces en modelos preclínicos, aunque se asocian con tasas de respuesta de menos de 10% y SLP de menos de 4 meses en pacientes con CPNM que han recibido tratamiento previo con gefitinib o erlotinib, probablemente debido a la incapacidad de afatinib o dacomitinib para inhibir la mutación T790M a la dosis clínicamente tolerable.

Los TKIs de EGFR de tercera generación se han desarrollado para inhibir la mutación T790M y las mutaciones de sensibilidad de EGFR (18, 19). Osimertinib (Tagrisso™, AZD9291) es un inhibidor oral, potente e irreversible de la tirosina quinasa de EGFR, selectivo para mutaciones de sensibilidad y la mutación de resistencia T790M. En comparación con los TKIs anteriores, AZD9291 muestra significativamente menos actividad in vitro contra EGFR no mutado. En estudios con modelos murinos, los tumores NSCLC con EGFR mutado, AZD9291 tenía actividad antitumoral similar a la de afatinib, pero AZD9291 fue significativamente más eficaz que afatinib en tumores que tenía un mutación T790M concurrente. Esto sugiere que AZD9291 puede ser eficaz en pacientes con CPNM con mutación EGFR en los que se había desarrollado la resistencia a TKIs mediada por T790M (20). En noviembre 2015, la FDA concedió la aprobación acelerada de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M (detectado por un test aprobado por la FDA) que han progresado durante o después de un TKI de EGFR. La aprobación de osimertinib se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con CPNM pretratados con TKIs, con mutación EGFR T790M positiva, un estudio fase II, extensión del ensayo fase I/II AURA (NCT 01802632) y un ensayo adicional fase II (AURA 2; NCT 02094261). La aprobación de osimertinib en esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios en curso (21). Del mismo modo, El 17 de diciembre de 2015, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de Uso Humano ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el osimertinib (Tagrisso) para al tratamiento de pacientes con CPNM avanzado asociado con mutación de EGFR T790M (22).

#### ENSAYO AURA (23)

El tratamiento con Osimertinib se asoció con respuestas tumorales en la mayoría de los pacientes con CPNM avanzado resistente a terapias con TKIs contra EGFR mutado

en el estudio AURA, consistente en un ensayo multinacional, abierto aleatorizado I/II (NCT01802632). En la parte de la fase I del ensayo AURA se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación de EGFR sensibilizante, que hubiera experimentado progresión radiológica durante la terapia con TKI de EGFR tras un beneficio clínico previo. Los pacientes recibieron osimertinib 20, 40, 80, 160 o 240 mg / día (formulación oral de cápsula), como parte de una cohorte de escalada de dosis (n = 31) o de cinco cohortes de expansión a diferentes dosis (n = 222). En la cohorte de expansión, se requirió confirmación central del estado de la mutación T790M. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). La respuesta se evaluó de acuerdo con criterios RECIST versión 1.1, tanto por los investigadores como por una revisión central independiente.

Un total de 253 pacientes recibieron al menos una dosis de AZD9291, 31 en las cohortes de escalada de dosis y 222 en las cohortes de expansión, incluidos en 33 centros en Japón, Corea del Sur, Taiwán, Francia, España, Alemania, Australia, el Reino Unido y Estados Unidos. De los 253 pacientes, 156 (62%) fueron mujeres, 156 (62%) asiáticos, y 242 (96%) fueron adenocarcinomas. Todos los pacientes habían recibido al menos un TKI de EGFR antes de la entrada en el estudio, y el 80% habían recibido quimioterapia citotóxica previa. La mutación T790M del EGFR fue detectada en las muestras tumorales de 138 de los 222 pacientes (62%) de las cohortes de expansión, no se detectó en 62 pacientes (28%) y fue desconocido en 22 pacientes (10%).

De los 253 pacientes tratados en todos los niveles de dosis, 239 pudieron ser evaluados para respuesta. De estos 239 pacientes, 123 (51%; IC 95%, 45-58) tuvieron una respuesta parcial confirmada (122 pacientes) o una respuesta completa (1 paciente), 78 (33%) enfermedad estable, 34 (14%) enfermedad progresiva, y 4 (2%) no se pudo evaluar la respuesta. La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 84% (IC 95%, 79-88). No se observaron diferencias en la tasa de respuesta objetiva entre los 150 pacientes asiáticos (50%; IC 95%, 42-58) respecto de los 89 pacientes no asiáticos (54%; IC 95%, 43-65). La tasa de respuesta fue similar en cada uno de los niveles de dosis de AZD9291. De los 138 pacientes con mutación T790M del EGFR confirmada de forma centralizada, 127 pudieron ser evaluados para respuesta. La tasa de respuesta objetiva se observó en 78 pacientes (61%; IC 95% 52-70), y la tasa de control de la enfermedad en 121 pacientes (95%; IC 95% 90-98). Respecto a los 62 pacientes sin mutación T790M, 61 pudieron ser evaluados para la respuesta. En ellos, la tasa de respuesta objetiva se observó en 13 pacientes (21%; IC 95% 12-34), y la tasa de control de la enfermedad en 37 pacientes (61%; IC 95% 47-73). Respecto a la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP), entre los 105 pacientes en las cohortes de

expansión con respuesta confirmada, 85% tuvieron una duración de la respuesta de 6 meses o más. La mediana de SLP fue de 8,2 meses. En el subgrupo de pacientes con mutación T790M de EGFR, el 88% de los pacientes tuvieron una duración de la respuesta estimada de 6 meses o más, con una mediana de SLP de 9,6 meses (IC 95%, 8,3 a no alcanzada). Entre los pacientes sin mutación T790M, el 69% tuvieron una duración de la respuesta de 6 meses o más, con una mediana de SLP de 2,8 meses (IC 95%, 2,1-4,3; 71% de madurez) (23-25).

#### ENSAYO AURA 2 (26)

En el estudio de Fase I AURA, la dosis de osimertinib seleccionada fue 80 mg. El ensayo Aura 2 (NCT02094261) es un estudio fase II de un solo brazo en el que investigó la eficacia y seguridad de AZD9291 80 mg/d en pacientes con avanzado CPNM EGFRm y T790M positivo tras fracaso a una primera línea de EGFR-TKI. Se presentaron los datos del estudio hasta el momento del corte de los datos. Los criterios de inclusión incluyeron tener una muestra de tumor biopsiada después de progresión de la enfermedad en la línea más reciente de la terapia, para la confirmación el estatus de T790M positiva en laboratorio central utilizando el Test Cobas™. Otros criterios de inclusión fueron tener enfermedad medible, PS (ECOG) 0 ó 1, función orgánica aceptable, entre otros. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales estables tras un tratamiento locoregional definitivo. Los pacientes recibieron AZD9291 a dosis de 80 mg/d hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva de acuerdo con criterios RECIST 1.1 (evaluado por comité de revisión central independiente). Los objetivos secundarios incluyeron tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta, la SLP y la seguridad.

Se incluyeron un total de 210 pacientes, 12 de los cuales no tenían enfermedad medible al inicio del estudio y no fueron evaluables para respuesta. Además de la T790M, los pacientes tenían la mutación de EGFR primaria: del exón19, 65%; L858R, 32%; otro, 3%. Respecto a las características basales, la mediana de edad fue 64 años; 70% de los pacientes eran mujeres; PS (ECOG) 0/1, 40%/ 60%; el 63% de etnia oriental; y la proporción entre pacientes de primera y segunda línea 32%/68%. La mediana de exposición al fármaco fue de 4 meses y 183 pacientes permanecían en curso de tratamiento en el punto de corte de datos. La tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité central independiente fue del 71% (95% IC 64-77) y la tasa de control de la enfermedad fue del 92% (95% IC 87-95). La mediana de duración de la respuesta fue de 7.8 meses (95% IC 7.1-NA) y la mediana de la SLP fue de 8.6 meses (95% IC 8.3-9.7). La proporción de pacientes que están vivos y sin progresión a los 3 y 6 meses es del 82% y 70%, respectivamente (26).



*ANÁLISIS AGRUPADO ENSAYO AURA Y AURA 2 (27)*

Posteriormente, en el European Cancer Congress 2015 (ECC 2015), 25-29/septiembre Viena, se presentaron los datos agrupados de los dos estudios AURA (el estudio AURA Fase II extensión de cohortes (NCT01802632) y el AURA2 (NCT02094261). Para ambos estudios, los pacientes elegibles debían tener enfermedad medible, PS (ECOG) 0 ó 1, y función orgánica adecuada. Se evaluaron pacientes con metástasis cerebrales estables con tratamiento locorregional. De forma obligatoria, se debía tomar una muestra de biopsia tras la progresión, y antes de la inclusión en los estudios. Esta muestra debía ser analizada en un laboratorio central para confirmar el estado T790M positivo (cobas EGFR Mutation Test™). Los pacientes recibieron AZD9291 80 mg/d hasta la progresión de la enfermedad. El punto de corte de datos se hizo en 09 de enero 2015. Se incluyeron en el análisis un total de 411 pacientes a través de ambos estudios de fase II, de los que 14 pacientes sin enfermedad medible analizados por el comité de evaluación independiente, fueron excluidos del análisis de respuesta. Los pacientes con T790M negativo fueron excluidos, y los subtipos de mutación de EGFR previo fueron: del ex19, 68%; L858R, 29%; otro, 3%. La mediana de edad fue de 62 años; pacientes mujeres, 68%; etnia asiática, 60%; La categorización del PS (ECOG) 0/1/2, fue 37% / 63% / 0,2% respectivamente; la categorización de las líneas de tratamiento previas fue 2° línea/>3° línea, 31%/69% respectivamente. La mediana de exposición al tratamiento fue de 4,4 meses y 351 (85%) de los pacientes permanecían en tratamiento activo en el momento del corte de datos.

Tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité central independiente fue del 66% (263/398; 95%IC, 61-71) y la tasa de control de la enfermedad fue del 91% (360/397; 95% IC 87-93). Los datos de respuesta según los subgrupos de pacientes fueron: según la línea terapéutica, segunda línea, 67% [95% CI 58-75]; tercera línea, 66% [95% IC 60-71]; dependiendo de la etnia, Asiática 70% [95% IC 64-76] y no asiática 60% [95%IC 52-68]; según el tipo de mutación, del exón 19, 70% [95%IC 64-75]; L858R, 59% [95% CI 49-68]. La mediana de duración de la respuesta: no alcanzada (95% IC: 8.3-NA), mediana de supervivencia libre de progresión: 9.7 m (95 IC: 8.3, NA) (27).

Como conclusión, en este conjunto de pacientes incluidos en los respectivos estudio fase II, y evaluables para respuesta, AZD9291 ha demostrado una alta la respuesta evaluada por un comité evaluador externo de > 60% en todos los subgrupos y una SLP de más de 9 meses. Actualmente, AZD9291 está siendo investigado en el estudio fase III aleatorizado AURA3 (NCT02151981) que la compara con quimioterapia basada en doblete de platino en pacientes de segunda línea tras fracaso a un TKI de primera o segunda generación, y con demostra-

ción en biopsia reciente de la positividad de la mutación T790M (29). Por su parte, en el ensayo FLAURA, actualmente en periodo de reclutamiento, se compara en primera línea de CPNM avanzado con mutación de EGFR, osimertinib vs. gefitinib (29).

*OTROS INHIBIDORES DE EGFR DE TERCERA GENERACIÓN (18,19)*

Afortunadamente, el desarrollo de nuevos fármacos ha dado esperanza a esta población de pacientes con mutación T790M. AZD9291, rociletinib y HM61713 tienen datos preliminares que muestran una eficacia significativa en esta población con buena tolerancia. Aunque los datos muestran tasas similares de respuesta global entre AZD9291 y rociletinib, HM61713 no ha mostrado el mismo nivel de efectividad. La razón de esta disparidad no está clara, pero podría ser debido a problemas con dosificación de la droga o diferencias en la población diana, porque HM61713 sólo se ha estudiado en Corea. Los datos actualmente disponibles no son lo suficientemente maduros como para determinar que agente es el mejor en su clase, con las notables diferencias sobre todo relacionados con la toxicidad y la frecuencia de administración, aunque AZD9291 es el fármaco con resultados más maduros y consistentes en base a los ensayos realizados hasta la fecha. Varios otros TKIs de EGFR específicos está siendo investigados actualmente en pacientes con CPNM con mutación EGFR sensibilizante y positividad a T790M (ASP8273 Astellas Pharma Inc, Tokio, Japón y EGF816 Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza) pero su desarrollo es demasiado temprano para saber cuál será su papel clínico para estos pacientes.

Rociletinib (CO-1686; Clovis Oncología, Boulder, Colo) ha demostrado datos prometedores sobre la eficacia en ensayos tempranos. Rociletinib también fue diseñado para inhibir la activación EGFRm y la mutación T790M. Se ha completado el estudio de fase I y la fase II de expansión. La cohorte de extensión de fase 2 estratificaba a los pacientes en 2 grupos: aquellos que habían recibido un TKI antes de la inscripción y aquellos que habían recibido 2 ITC o quimioterapia. Además, el estado T790M positivo era un requisito para la inclusión en esta cohorte de la fase 2. Al igual que sucedió con AZD9291, no se identificó la dosis máxima tolerable en la primera fase del ensayo. El evento adverso más común (AE) observado fue hiperglucemia. En cuanto a eficacia, entre los 243 pacientes con positividad confirmada de T790M en el ensayo TIGER-X, la tasa de respuesta global fue de 60% y la SLP 8 meses. Clovis ha enviado una modificación importante el 16 de noviembre de 2015 en respuesta a solicitud de la FDA de petición de datos adicionales en pacientes en los niveles de dosis de rociletinib de 500 y 625 mg BID (18,19).

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378:1727-40.
- Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(6):352-66.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-74
- Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 1122-28.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54-59.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-28.
- Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 735-42.
- Zhou C WY, Liu X et al. Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2012; 30(Suppl.)
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46
- 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
- Wu YL ZC, Hu CP et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2013; 31.
- Zhang WQ, Li T and Li H. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with/without EGFR-Mutation: Evidence Based on Recent Phase III Randomized Trials. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 2666-76.
- Yang JC Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51.
- Kato T, Yoshioka H, Okamoto I. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci* 2015;106:1202-11.
- Watanabe S, Inoue A, Nukiwa T and Kobayashi K. Comparison of Gefitinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion. *Anticancer Res*. 2015;35(12):6957-61.
- Park K, Tan E, Zhang L, et al. Afatinib (A) vs. gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutation: results of the global, randomized, open-label phase IIb Lux-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 9). ESMO-ASIA Congress 2015, 9 Dec. PP ix 161-ix162. Abstract LBA2\_PR
- Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol*. 2016 Jan 13. pii: mdv593. [Epub ahead of print].
- Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(2):94-101.
- Tan CS, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e447-59.
- Greig SL. Osimertinib: First global approval. *Drugs* 2016;76(2):263-73.
- US Food and Drug Administration. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer [media release]. <http://www.fda.gov>. Accessed 13 Nov 2015.
- European Medicines Agency. Opinions on annual re-assessments, renewals of marketing authorisations and accelerated assessment procedures. 2015. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 10 Dec 2015.
- Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18):1689-99.
- Janne PA, Ahn M-J, Kim D-W, et al. A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC updated progression free survival and duration of response data [abstract no. LBA3]. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 1):i60.
- Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study phase II extension cohort [abstract no. MINI16.06]. *J Thorac Oncol* 2015;10(9 Suppl 2):S319.
- Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study [abstract no. MINI16.08]. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9 Suppl 2):S320.
- Goss GD, Yang JCH, Ahn M, et al. AZD9291 in pre-treated patients with T790M positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): pooled analysis from two phase II studies [abstract no. 3113 plus poster]. In: *European Cancer Congress*; 2015.
- Wu Y-L, Papadimitrakopoulou VA, Ghiorghiu S, et al. AURA3 design: a randomised, phase III study of AZD9291 versus second-line chemotherapy for patients (pts) with EGFR-TKI-resistant (T790M) advanced non-small cell lung cancer [abstract no. 140TiP]. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 1):i43.
- Ramalingam SS, Rukazenkov Y, Thomas K, et al. A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naive patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation [abstract no. TPS8102]. *J Clin Oncol*. 2015;33(15Suppl).



## CPCNP ALK+. Manejo terapéutico

ROSARIO GARCÍA CAMPELO, JAVIER PRATO VARELA, JOAQUÍN MOSQUERA REBOREDO

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña*

During the last 5 years due to the rapid and exciting discovery of many “driver mutations” in NSCLC, novel paradigms of treatment have emerged in our daily clinical practice. This oncogene addiction model, where key genetic alterations control cell survival and proliferation has led to an explosion of knowledge in the field of lung cancer biology, targeted therapies, and resistance mechanisms. The echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) has emerged as one of the most important driver oncogene in lung cancer, after EGFR mutations, and the first targetable fusion oncokinase to be identified in 4-6% of lung adenocarcinomas.

Crizotinib, the most advanced ALK inhibitor in clinical development, is an oral small-molecule tyrosine kinase inhibitor targeting ALK, MET and ROS1 tyrosine kinases. In two single-group studies crizotinib showed marked antitumor activity in patients with advanced ALK-positive NSCLC, heavily pretreated, with a objective response rates of approximately 60% and a median progression-free survival (PFS) of 8.1 months in the PROFILE 1005 phase II trial, and 9.7 months in the PROFILE 1001 Phase I trial. These results led crizotinib to be the first ALK inhibitor approved by regulatory agencies. In the randomized phase III trial PROFILE 1007 including 347 previously treated advanced ALK-positive NSCLC patients, crizotinib demonstrated significantly higher response rate and significantly improved PFS when compared with standard chemotherapy (docetaxel or pemetrexed). Although overall survival (OS) in the PROFILE 1007 trial was not statistically different between the crizotinib and chemotherapy arms, survival was longer than 20 months in both arms, far in excess of other trials of second-line treatment in unselected patients with NSCLC. This trial also demonstrated that crizotinib was superior to chemotherapy with respect to several quality-of- life

metrics including physical and emotional function and global quality of life. Recently the results of an international, multicenter, randomized, open-label, phase 3 study (PROFILE 1014) that compares crizotinib treatment with pemetrexed-plus-platinum chemotherapy with respect to efficacy, safety, and patient-reported outcomes in patients with previously untreated advanced ALK -positive NSCLC have been reported. The median progression-free survival was 10.9 months (95% confidence interval [CI], 8.3 to 13.9) among patients in the crizotinib group, as compared with 7.0 months (95% CI, 6.8 to 8.2) among patients in the chemotherapy group (hazard ratio for progression or death with crizotinib, 0.45; 95% CI, 0.35 to 0.60;  $P < 0.001$ ). The objective response rate was significantly higher with crizotinib than with chemotherapy 74% [95% CI, 67 to 81] vs. 45% [95% CI, 37 to 53],  $P < 0.001$ ). The median duration of response was 11.3 months and 5.3 months, respectively.

Despite the dramatic clinical responses in these molecularly defined cohorts, resistance to such targeted therapies is an inevitable consequence of this therapeutic approach. The development of drug resistance remains a major limitation and threat to the successful management of advanced cancer. Acquired resistance occurs while the patient is still receiving the targeted therapy, implying that the tumor has developed an “escape” mechanism to evade continuous blockade of the target. Over the last 2 years, significant advances have been made in determining the mechanisms of crizotinib resistance, although ALK inhibitor resistance has proven to be a complex and heterogeneous process, with multiple mechanisms including ALK amplification, ALK kinase domain mutation, and activation of a variety of different bypass signaling pathways. To overcome resistance, multiple promising next-generation ALK inhibitors are under development. Ceritinib, alectinib and brigatinib are some of these new ALK inhibitors that have shown promising

activity in patients who developed resistance to crizotinib, and they are now being investigated in the first-line setting. The current standard is to consider crizotinib as first-line therapy for ALK-rearranged NSCLC, and to consider a next-generation ALK inhibitor at the time of relapse. Ongoing clinical trials, like ALEX trial comparing crizotinib vs. alectinib in the first line setting, or the NCI MATCH trial, testing the potential role of multiple different next-generation ALK inhibitors in the first-line setting as compared with crizotinib, may help to evaluate how best to sequence ALK inhibitors in advanced ALK positive NSCLC patients in the near future.

Finally, although today, most of the studies aimed at ALK TKI resistance have focused on next-generation ALK inhibitors, other potential strategies to combat ALK TKI resistance have been proposed and some are being investigated, like combination with heat shock protein (HSP90) inhibitor and immunotherapy combinations.

#### RECOMMENDED REFERENCES

1. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:1011-1019.
2. Shaw, A.T. Kim D.W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394.
3. Solomon B, Mok T, Kim DW, et al. First-line Crizotinib vs chemotherapy in ALK-Positive NSCLC. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2167-77.
4. Shaw AT, Kim, DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-97.
5. Gadgeel SM, Gandhi, L, Riely GL 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: results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-1128.
6. Gettinger S, Bashenova L, Salgia R, et al. ALK inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies, including ALK non-small cell lung cancer (NSCLC): updated efficacy and safety data. *ESMO* 2014; Abstract 1292P.

## Cómo debemos manejar el material histológico en la selección del tratamiento individualizado en CPCNP

NOEMÍ REGUART ARANSAY

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona*

Sin duda uno de los grandes avances en el abordaje del cáncer de pulmón ha sido la identificación de dianas moleculares oncogénicas capaces de predecir la respuesta a terapias dirigidas. Las guías clínicas de sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan la determinación de EGFR y ALK al diagnóstico del adenocarcinoma pulmonar y existen otras dianas moleculares como ROS, HER2, Ret, cMet, BRAF o PDL-1 que previsiblemente pasen a formar parte en breve del algoritmo del tratamiento dirigido del cáncer de pulmón. No obstante, al diagnóstico de la enfermedad metastásica en la mayoría de casos el material obtenido es muy escaso fruto de la implementación de las técnicas diagnósticas menos invasivas. Esto ha supuesto un nuevo reto para los clínicos que deben manejarse con pequeñas muestras de biopsias y citologías para asegurar no solo el diagnóstico histopatológico si no la caracterización molecular. Una correcta planificación multidisciplinar entre cirujanos, oncólogos, neumólogos y radiólogos al diagnóstico de la enfermedad es crítica para la obtención del máximo de tejido tumoral, siendo recomendable la obtención de una biopsia-FFPE

que garantice el estudio histológico y molecular. Así mismo, en los casos en donde se realicen re-biopsias es fundamental comunicar al patólogo el motivo de la solicitud para evitar la repetición de técnicas diagnósticas y preservar al máximo el material tumoral para proceder al análisis molecular. La evaluación histológica del material al diagnóstico (porcentaje de celularidad tumoral, marcaje áreas de mayor contenido tumoral, necrosis) así como las técnicas de preservación, almacenamiento y fijación son fundamentales para optimizar la calidad y concentración de células tumorales que serán posteriormente macrodisecadas. No obstante, la optimización de las muestras citológicas y bloques celulares obtenidos a partir de nuevas técnicas diagnósticas como el EBUS-TBNA mediante evaluación *in situ* también es relevante y puede complementar el porcentaje de pacientes caracterizados molecularmente al diagnóstico. El desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías para la caracterización molecular masiva como NGS o nanostring, permitirá la detección simultánea rutinaria de múltiples oncogenes a partir de mínimas cantidades de material genético.

# Nuevos agentes en la terapia de precisión del CPCNP ALK+/ BRAF+

ENRIQUETA FELIP FONT

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona*

En el tratamiento personalizado del cáncer son clave una serie de marcadores moleculares que nos ayudan a precisar el mejor tratamiento en cada paciente individual. El manejo de los pacientes con CPCNP es un ejemplo de medicina de precisión ya que, a parte del subtipo histológico, en la actualidad, son necesarios los análisis de marcadores moleculares como mutaciones de EGFR, y reordenamientos de ALK para precisar el tratamiento de primera línea.

El tratamiento de los pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo ha cambiado de forma relevante con la introducción de crizotinib que consigue porcentajes de respuestas superiores al 60%. Lamentablemente la enfermedad progresa dentro de los primeros 12 meses, en la mayoría de los pacientes debido a la aparición de mutaciones de resistencia. En los últimos años, tenemos en desarrollo nuevos y potentes inhibidores de ALK con resultados prometedores y un buen perfil de toxicidad, entre ellos ceritinib, alectinib, brigatinib, entrectinib y lorlatinib.

Ceritinib, es un inhibidor de ALK de segunda generación, y ha demostrado eficacia en líneas celulares y modelos animales sensibles pero también resistentes a crizotinib. En un estudio fase I y en la cohorte de expansión en pacientes con cáncer de pulmón ALK positivo (ASCEND 1), ceritinib demostró una alta actividad en pacientes que habían progresado a crizotinib y también en pacientes que no habían recibido previamente ningún inhibidor de ALK. En el estudio, el fármaco fue bien tolerado y la tasa de interrupción debido a la toxicidad fue inferior al 10%. Una de las características de ceritinib es su alta actividad en presencia de metástasis cerebrales, que son muy frecuentes en pacientes ALK positivos. En la actualidad, la EMA ha aprobado ceritinib en aquellos

pacientes ALK positivos previamente tratados con crizotinib. Estudios en marcha van a definir su papel en el tratamiento de primera línea. Alectinib también se ha analizado en pacientes ALK positivos previamente tratados con crizotinib en dos estudios fase II, observándose clara actividad. Un estudio randomizado frente a crizotinib está también analizando su papel en el tratamiento de primera línea. En resumen, los pacientes con tumores ALK positivos tiene varias opciones de tratamiento activo en la actualidad por lo que está claramente indicado el realizar análisis molecular a los pacientes con cáncer de pulmón avanzado para poder identificar este grupo de pacientes.

En CPCNP, las mutaciones de BRAF se encuentran en aproximadamente el 1,5% de los casos y en la mayoría de los casos son mutuamente excluyentes con las mutaciones consideradas conductoras en cáncer de pulmón. En este grupo de pacientes con CPCNP y mutación de BRAF V600E se han presentado resultados interinos muy prometedores de la combinación de dabrafenib (inhibidor de BRAF) con trametinib (inhibidor de MEK). En pacientes con cáncer de pulmón esta combinación consigue mejores resultados que dabrafenib en monoterapia. En el estudio, se incluyeron 84 pacientes con cáncer de pulmón y mutación-V600E BRAF. Con dabrafenib en monoterapia, la tasa de respuesta fue del 32% y la tasa de enfermedad estable fue de 24%. En el grupo de combinación, la adición de trametinib a dabrafenib duplicó la tasa de respuesta de alcanzando un 63% y la tasa de control de la enfermedad fue del 88%. Así pues, dabrafenib/trametinib es una combinación altamente efectiva en el grupo de pacientes con CPCNP avanzado y presencia de la mutación de BRAF V600E.

## Papel de nintedanib en CPNCP no escamoso en segunda línea

MANUEL DÓMINE GÓMEZ

*Departamento de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Oncohealth Institute. Madrid*

El cáncer de pulmón es el tipo más frecuente de cáncer y la primera causa de muerte por cáncer. El carcinoma pulmón no célula pequeña (CPNCP) constituye más del 80% de los cánceres de pulmón. La mayoría de los pacientes se diagnostican en situación de enfermedad avanzada.

En la última década hemos asistido avances importantes en el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y de biología molecular así como en el estadiaje y el tratamiento del CPNCP. A pesar de estos avances la supervivencia a los 5 años solo ha experimentado un aumento del 15.7% al 17.4% (1).

El conocimiento de la biología molecular ha mostrado la presencia de mutaciones que pueden promover o dirigir el proceso de tumorigénesis. Estas mutaciones “drivers” están involucradas en los mecanismos claves de la proliferación, supresión de la apoptosis, supervivencia celular, y metastatización. Actualmente se han detectado algunas de estas mutaciones en casi la mitad de los CPNCP pero solamente disponemos de fármacos aprobados dirigidos contra dos de estas mutaciones como son los inhibidores de EGFR y de ALK lo que supone aproximadamente el 15% de los CPNCP avanzados. Estos fármacos han mostrado beneficios significativos en eficacia con un mejor perfil de toxicidad que la quimioterapia. En el resto de pacientes el tratamiento clave sigue siendo la quimioterapia consistiendo en combinaciones basadas en platino en la primera línea de tratamiento. En el carcinoma escamoso la utilización de un doblete de platino con taxanos, gemcitabina o vinorelbina continua siendo el estándar de tratamiento. En los no escamosos la utilización de dobletes con pemetrexed o la combinación de bevacizumab y doblete de platino ha mostrado beneficios en supervivencia. A pesar del tratamiento de primera línea todos los pacientes progresarán y por tanto pueden ser candidatos a un tratamiento de segunda línea. En segunda línea disponíamos de 3 fármacos aproba-

dos en monoterapia: docetaxel, erlotinib y pemetrexed. El pemetrexed está exclusivamente indicado para los pacientes con un CPNCP de histología no escamosa.

En los últimos años se han incorporado otros fármacos como los agentes inhibidores de la angiogénesis y más recientemente la inmunoterapia que están cambiando el panorama de tratamiento del CPNCP sin mutaciones susceptibles de ser tratadas con terapias dirigidas.

La angiogénesis es un proceso esencial para el crecimiento y progresión del tumor así como para el desarrollo de las metástasis. Se han desarrollado varios inhibidores de la angiogénesis. El primer fármaco antiangiogénico aprobado para su uso en CPNCP avanzado fue el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). La combinación de bevacizumab con un doblete de platino ha mostrado beneficios significativos en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en los pacientes con histología no escamosa como tratamiento de primera línea.

Uno de los problemas del tratamiento con fármacos antiangiogénicos es que actualmente no disponemos de biomarcadores predictivos que nos permitan seleccionar que pacientes se pueden beneficiar de estos fármacos. Algunos estudios han mostrado el posible valor predictivo de los niveles de la de VEGF-A en sangre (2), así como, de la sobreexpresión de la familia de isoformas VEGF165a asociada a una baja expresión de VEGF165b en tejido tumoral (3). Actualmente se están realizando estudios en busca de biomarcadores moleculares predictivos del tratamiento con antiangiogénicos y es necesaria su validación de una manera prospectiva.

Otros inhibidores de la angiogénesis han sido investigados en ensayos fase III. Estos ensayos han incluido inhibidores tirosin-quinasa como sorafenib (Inhibidor multiquinasa de VEGFR 2-3, PDGFR- $\beta$ , Fit-3, b-RAF, c-KIT), sunitinib (VEGFR1- 2, PDGFR  $\alpha$ - $\beta$ , Fit-3,



c-KIT), vandetanib (VEGFR, EGFR, RET) o anticuerpos monoclonales como aflibercept (VEGF A-B). Ninguno de estos ensayos ha mostrado beneficios en supervivencia cuando se han combinado con quimioterapia, tanto en primera como en segunda línea.

Recientemente se han incorporado nuevos antiangiogénicos como el inhibidor multiquinasa nintedanib o el anticuerpo monoclonal ramucirumab (VEGFR 2) que han mostrado beneficios significativos en SG cuando se combinan con quimioterapia como tratamiento de segunda línea en CPNCP.

Nintedanib es un inhibidor oral del dominio tirosina-quinasa que inhibe simultáneamente varios receptores pro-angiogénicos: VEGFR 1-3, *fibroblast growth factor receptors* (FGFR) 1-3, y *platelet-derived growth factor receptors* (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ . Adicionalmente también inhibe las quinasas de los receptores de RET, FLT3, y de la familia Src.

Nintedanib se elimina por vía biliar, la excreción por vía urinaria es  $< 1\%$  y su metabolismo es independiente de la enzima citocromo P450 lo que permite la combinación con quimioterapia como taxanos o pemetrexed.

En los estudios fase I realizados en pacientes con tumores sólidos, incluyendo pacientes con CPNCP, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 250 mg dos veces al día en pacientes caucásicos y 200 mg dos veces al día en población japonesa (4-6). Así mismo, se realizaron estudios fase I para determinar la DMT de nintedanib en combinación con quimioterapia en pacientes con CPNCP, observándose que no existían interacciones farmacocinéticas con la combinación carboplatino-paclitaxel o pemetrexed, estableciéndose como DMT: 200 mg dos veces al día, días 2 a 21 (7,8). Otro estudio fase I (9) estudió la combinación con docetaxel no encontrándose, así mismo, interacciones farmacológicas relevantes, estableciéndose la dosis de 150 mg para superficies corporales  $< 1.5 \text{ m}^2$  y 200 mg dos veces al día para  $> 1.5 \text{ m}^2$ .

Un estudio fase II doble ciego evaluó la dosis de 150 mg o 250 mg dos veces al día en combinación con docetaxel (10). El objetivo primario fue SLP mostrando una mediana de 6.9 semanas sin diferencias significativas entre ambas dosis, los pacientes con ECOG 0-1 presentaban un beneficio significativo (11.6 vs. 6 semanas, HR 3.19;  $p = 0.0002$ ). La supervivencia mediana (SM) fue de 21.9 semanas (ECOG 0-1: 37.7 semanas). La combinación fue bien tolerada, la mayoría de los efectos adversos fueron leves y moderados, los grado 3-4 fueron más frecuentes en la dosis de 250 mg (41.7 vs. 8.1%). Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal y aumento de las transaminasas.

Los estudios fase III (LUME-Lung 1 y 2) con nintedanib investigaron la combinación con quimioterapia en segunda línea en CPNCP.

El ensayo LUME-Lung 1 (11) es un estudio fase III doble ciego que comparó la combinación de nintedanib

(200 mg 2 veces al día, días 2-21) y docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) con docetaxel + placebo en pacientes con CPNCP avanzado que habían progresado a una primera línea de quimioterapia. Se incluyeron 1.314 pacientes de 27 países. El objetivo primario fue SLP y el estudio cumplió dicho objetivo observándose un beneficio significativo en mediana de SLP (3.4 meses para la rama de nintedanib vs. 2.7 meses, HR 0.79,  $p = 0.0019$ ). Los resultados fueron similares tanto en adenocarcinoma (4 vs. 2.8 meses, HR 0.77,  $p = 0.0193$ ) como en carcinoma escamoso (2.9 vs. 2.6 meses, HR 0.77,  $p = 0.02$ ).

El análisis de supervivencia fue considerado como objetivo secundario principal realizándose un análisis estadístico preplanificado en 3 grupos de pacientes que siguió una secuencia en la que se analizaba primero el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma que progresaron antes de 9 meses desde el inicio del tratamiento de primera línea, en segundo lugar todos los pacientes con adenocarcinoma y finalmente todos los pacientes independientemente de la histología. Se observó un beneficio significativo en supervivencia para la combinación de nintedanib + docetaxel tanto en los pacientes con adenocarcinoma que progresaron en  $< 9$  meses (SM 10.9 vs. 7.9 meses HR 0.83,  $p = 0.0359$ , SG a 12 meses: 46.8 vs. 34.3%, SG a 24 meses: 25.7 vs. 19.1%) como en todos los paciente con adenocarcinoma (SM 12.6 vs. 10.3 meses HR 0.75,  $p = 0.0073$ , SG a 12 meses: 52.7 vs. 44.7%, SG a 24 meses: 20.7 vs. 10.4%). También se realizó un subanálisis exploratorio en los pacientes refractarios que habían alcanzado una progresión como mejor respuesta encontrándose así mismo un beneficio significativo en supervivencia para la combinación de nintedanib + docetaxel (SM 9.8 vs. 6.3 meses HR 0.62,  $p = 0.0246$ , SG a 12 meses: 43 vs. 24.6%, SG a 24 meses: 21.5 vs. 5.3%). La SG en el conjunto de los pacientes incluidos en el estudio no mostró beneficio significativo (SM 10.1 para la combinación vs. 9.1 meses para docetaxel, HR 0.94;  $p = 0.2720$ , SG a 12 meses: 43.2 vs. 41%, SG a 24 meses: 18.3 vs. 15.8%). El beneficio en supervivencia en adenocarcinoma fue independiente de la quimioterapia que los pacientes recibieron como primera línea observándose un beneficio consistente tanto en los pacientes que habían recibido previamente paclitaxel (SM: 15.1 vs. 11.6 meses, HR 0.75), pemetrexed (SM: 12 vs. 8 meses, HR 0.79) o combinaciones con bevacizumab (SM: 14.9 vs. 8.7 meses, HR 0.61).

La toxicidad observada con la combinación de nintedanib y docetaxel fue aceptable y muy manejable, la mayoría de los efectos adversos fueron grados 1-2 y reversibles con la reducción de dosis. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes de la combinación fueron diarrea (6.6% vs. 2.6%) y aumento reversible de transaminasas (GPT: 7.8% vs. 0.9%, GOT: 3.4% vs. 0.5%).

La dosis de nintedanib se redujeron en el 18.6% y las de placebo en el 6.3% de los pacientes. La causa más frecuente de la reducción de la dosis de nintedanib

fueron diarrea y aumento de las transaminasas. La causa más frecuente de reducción de dosis docetaxel en la rama de nintedanib + docetaxel fue debido a aumento de transaminasas y diarrea y en la de docetaxel- placebo por toxicidad hematológica. El análisis de intensidad de dosis no mostró diferencias significativas entre la rama de nintedanib-docetaxel y docetaxel-placebo indicando que la adición de nintedanib a docetaxel no modifica de manera significativa la dosis planeada de docetaxel. No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos típicos de los antiangiogénicos como hipertensión, proteinuria, perforación intestinal o hemorragias.

El estudio de calidad de vida realizado en este estudio mostró una tendencia a un mayor tiempo hasta el deterioro por síntomas en la escala de calidad de vida "global health status" en pacientes con adenocarcinoma, indicando que la adición de nintedanib a docetaxel consigue un aumento de la SLP y la SG sin deterioro de la calidad de vida.

Basándose en los resultados del estudio LUME-Lung 1, la agencia Europea del medicamento (EMA) (12) ha dado la autorización de la comercialización Vargatef, 100 y 150 mg en combinación con docetaxel para el tratamiento del CPNCP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras una primera línea de quimioterapia.

El estudio LUME-Lung 2 (13) es un estudio doble ciego que comparó la combinación de nintedanib (200 mg 2 veces al día, días 2-21) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) con pemetrexed + placebo en pacientes con CPNCP no escamosos con ECOG 0-1 que habían progresado tras una primera línea de quimioterapia. El objetivo primario fue SLP, valorado por un comité central independiente. El reclutamiento se interrumpió tras el análisis interino preplanificado por los investigadores tras observarse el 50% de progresiones (356 eventos) considerándose que el estudio no iba cumplir el objetivo primario por falta de eficacia, no se identificaron problemas de seguridad. Por este motivo sólo se incluyeron 713 pacientes de los 1.300 pacientes planeados para su reclutamiento. En un análisis posterior realizado por un comité central independiente con 498 progresiones se observó un aumento significativo en SLP (mSLP: 4.4 vs. 3.6 meses, HR 0.83, p = 0.0435). No se encontraron diferencias significativas en supervivencia (SM: 12.2 vs. 12.7 meses, HR 1.03, p = 0.7921). El análisis de toxicidad de este estudio fue similar al del estudio LUME-Lung 1 siendo los efectos adversos más frecuentes el aumento reversible de las transaminasas y diarrea.

**Conclusión:** La combinación de nintedanib con docetaxel en segunda línea y tras progresar a al tratamiento de primera línea aumenta significativamente la SLP y la SG en los pacientes con adenocarcinoma. Este beneficio también se observa en los pacientes que progresan antes de los 9 meses desde del inicio de la primera línea e independientemente del tratamiento utilizado en primera

línea. El perfil de toxicidad de nintedanib es moderado y manejable siendo los efectos más frecuentes diarrea y aumento reversible de transaminasas. Por tanto, nintedanib, en combinación con docetaxel, supone un avance importante y significativo en el tratamiento del CPNCP avanzado con histología de adenocarcinoma tras una primera línea de quimioterapia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda: National Cancer Institute; 2015.
2. Mok T, Gorbunova V, Juhasz E, et al. A correlative biomarker analysis of the combination of bevacizumab and carboplatin-based chemotherapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: results of the phase II randomized ABIGAIL study (BO21015). *J Thorac Oncol* 2014;9:848-855.
3. Domine M, Rojo F, Hernández T et al. VEGF-A 165 family of isoforms as predictive biomarkers in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with bevacizumab. *J Thor Oncol* 2013; S 491-492.
4. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16:311-319.
5. Lee CP, Taylor NJ, Attard G, et al. A phase I study of BIBF 1120, an orally active triple angiokinase inhibitor (VEGFR, PDGFR, FGFR) given continuously to patients with advanced solid tumours, incorporating dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). *J Clin Oncol* 2006;24:3015.
6. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2010;9: 2825-2833.
7. Doebele RC, Conkling P, Traynor AM, et al. A phase I, open-label dose-escalation study of continuous treatment with BIBF 1120 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23: 2094-2102.
8. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16:2881-2889.
9. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, et al. Tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a Phase I study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:346-352.
10. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1374-1381.
11. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus 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;15:143-155.
12. Ficha técnica de Vargatef (nintedanib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf)
13. Hanna N, Kaiser R, Kim J-H, et al. LUME-Lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8034).

# La inmunooncología en cáncer de pulmón ya es una realidad

MARGARITA MAJEM TARRUELLA

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores desarrollan numerosas formas de suprimir y evadir el sistema inmune, lo que le confiere su capacidad de crecimiento descontrolado. En este contexto, una de las estrategias más prometedoras y avanzadas en términos de desarrollo clínico es la inmunoterapia, que estimula el sistema inmunológico para que reconozca y elimine el tumor. Muchas de las observaciones han estimulado la investigación sobre las estrategias que tienen como objetivo inducir respuestas antitumorales específicas y se han visto grandes beneficios en ciertos tipos de tumor, como es el melanoma o el carcinoma pulmonar.

Actualmente existen numerosos fármacos inmunoterápicos en desarrollo. Nivolumab y pembrolizumab disponen de resultados de estudios fase III y ambos tratamientos están aprobados por la FDA.

## ESTUDIO CHECKMATE-057

En el estudio CheckMate -057 es un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto, que evaluó a pacientes con CPNM de histología no escamosa avanzado que habían progresado durante o tras un régimen previo de quimioterapia basado en doblete de platino. El ensayo incluyó a los pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. El objetivo primario fue la supervivencia global. Los pacientes incluidos en el ensayo recibieron nivolumab 3 mg/kg/2semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>/3 semanas. En el estudio, nivolumab demostró un beneficio continuado superior de supervivencia global, con una estimación de un 51% de pacientes vivos a un año frente al 39% para docetaxel, y una estimación de un 39% de pacientes vivos a 18 meses (IC del 95%, 34-45) frente al 23% para docetaxel, basado en un seguimiento mínimo de 17,1 meses.

CheckMate -057 también evaluó la eficacia de nivolumab según la expresión tumoral de PD-L1. De los pacientes aleatorizados, el 78% (455/582) disponía de muestras tumorales evaluables para la expresión de PD-L1. Las tasas de tumores que expresaban PD-L1 estaban equilibradas entre los grupos. El estado de la expresión de PD-L1 resultó predictivo del beneficio de nivolumab, entre los niveles de expresión preespecificados del 1%, 5% y 10%. En los que no expresaban PD-L1, la supervivencia global fue similar entre nivolumab y docetaxel, con una durabilidad mejorada de las respuestas observada en los pacientes tratados con nivolumab frente a docetaxel.

Además, los resultados clínicos mostraron que la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada fue significativamente mayor para nivolumab (19%) que para docetaxel (12%). Para los pacientes que recibieron nivolumab, la mediana de la duración de la respuesta fue de 17,2 meses y de 5,6 meses para los que recibieron docetaxel. La supervivencia libre de progresión (SLP) a un año fue del 19% para nivolumab (IC del 95%, 14-23) y del 8% para docetaxel (IC del 95%, 5-12). La mediana de la SLP fue de 2,3 meses para nivolumab (IC del 95%, 2,2-3,3) y de 4,2 meses para docetaxel (IC del 95%, 3,5-4,9).

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron de baja intensidad con nivolumab y se dieron con menor frecuencia (cualquier grado: 69%; grado 3-4: 10%) que con docetaxel (cualquier grado: 88%; grado 3-4: 54%), incluidas las toxicidades hematológica y no hematológica. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento se comunicaron con menor frecuencia con nivolumab (cualquier grado: 7%; grado 3-4: 5%) que con docetaxel (cualquier grado: 20%; grado 3-4: 18%). La suspensión debida a acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue menos frecuente con nivolumab (5%) que con docetaxel (15%). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento

de grado 3-4 fueron del 10% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 54% en el grupo de docetaxel.

#### ESTUDIO CHECKMATE-017

El ensayo clínico de fase III CheckMate -017, es un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto, que evaluó a pacientes con CPNM de histología escamosa avanzado que habían progresado durante o tras un régimen previo de quimioterapia basado en doblete de platino. El ensayo incluyó a los pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. El objetivo primario fue la supervivencia global. Los pacientes incluidos en el ensayo recibieron nivolumab 3 mg/kg/2 semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>/3 semanas. Nivolumab demostró un beneficio clínico superior en todos los objetivos frente a docetaxel, el estándar de tratamiento, con independencia del estatus de expresión de PD-L1, incluyendo un 41% de reducción en el riesgo de muerte, una tasa de SG significativamente superior del 42% frente al 24% de docetaxel a un año y una duración superior de la actividad antitumoral.

#### ESTUDIO KEYNOTE-010

El estudio fase II/III KEYNOTE-010 incluyó pacientes con CPNM avanzado que habían progresado durante o tras un régimen previo de quimioterapia basado en doblete de platino y con expresión de PD-L1 positiva. Los pacientes se aleatorizaban a recibir Pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas o docetaxel cada 3 semanas. El estudio demostró un beneficio significativo en supervivencia global a favor de pembrolizumab en todos los pacientes con expresión de PD-L1 (10.4 m y 12.7 m con 2 mg/kg y 10 mg/kg de pembrolizumab), en comparación con docetaxel (8.5 m), siendo aún mayor en el grupo de pacientes con tinción de PD-L1 en  $\geq 50\%$  de las células tumorales: el tratamiento con pembrolizumab se asoció a una mayor supervivencia general en comparación con docetaxel (mediana de 14,9 y 17,3 meses con 2 mg/kg y 10 mg/kg de pembrolizumab, y de 8,2 meses con docetaxel). La toxicidad grado 3-5 fue inferior con pembrolizumab que con docetaxel (43 [13%] pacientes con pembrolizumab 2 mg/kg, 55 [16%] con 10 mg/kg, and 109 [35%] con docetaxel).

# Inmunoterapia en cáncer de pulmón

JAVIER DE CASTRO CARPEÑO

*Hospital Universitario La Paz, Madrid*

A pesar de que el cáncer de pulmón sigue siendo el número uno en mortalidad, lo cierto es que la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) en estadio metastásico ha experimentado una mejora sustancial en los últimos cinco años. Es evidente que este avance vino de la mano en gran medida de la identificación de un subgrupo de tumores portadores de mutaciones relevantes y susceptibles de ser inhibidas como la mutación de EGFR o la traslocación de ALK. Por desgracia, este tipo de tumores solo supone aproximadamente alrededor del 15% de los casos.

Por ello, el impacto que puede suponer la llegada de la Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón es muy importante por varios motivos: en primer lugar, porque supone un cambio de paradigma, ya que el efecto antitumoral no viene del ataque directo al tumor sino de la estimulación del sistema inmunológico. Este punto es crucial porque abre posibilidades impensables hace apenas unos años como potenciar la acción de la quimioterapia si la inmunoterapia se combina con ella o tratar con pacientes solo con inmunoterapia sin quimioterapia. Por otra parte, existe la opción de aumentar la supervivencia y de conseguir un porcentaje de pacientes en los que la inmunoterapia puede “cronificar” la enfermedad al mantener la enfermedad tumoral durante dos y tres años. Todo ello, en un amplio grupo de pacientes en los que antes la única opción era un par de líneas de quimioterapia que no se conseguían aumentar la supervivencia más allá de un año o año y medio.

Hasta el momento se ha demostrado la evidencia de que dos anticuerpos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, son superiores a la quimioterapia de segunda línea basada en docetaxel. En el estudio Checkmate 017, se incluyeron 272 pacientes con CPCNP escamoso en progresión durante o después del tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino, que fueron aleatorizados a recibir nivolumab (3 mg/kg iv cada 2

semanas) o docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> iv cada 3 semanas) (1). Nivolumab consiguió un claro beneficio en la supervivencia con respecto a docetaxel de 9,2 frente 6 meses, con una tasa de supervivencia al año del 42% con nivolumab frente al 24% de la obtenida con docetaxel, hazard ratio [HR] 0.59, 95% CI 0.44-0.79). De forma similar, en el estudio Checkmate 057, 582 pacientes con CPCNP no escamoso fueron aleatorizados a recibir nivolumab (3 mg/kg iv cada 2 semanas) o docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> iv cada 3 semanas) como tratamiento de segunda línea (2). Al igual que en el otro estudio fase III, se alcanzó un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global de 12,2 meses en el grupo de nivolumab frente a los 9,4 meses del docetaxel. También, un 51% de pacientes tratados con la inmunoterapia alcanzó el año de supervivencia frente a solo el 39% del grupo de la quimioterapia. Además, en el seguimiento de los pacientes se vio que a los 18 meses, este beneficio se mantenía con un 39 frente a un 23% (HR 0.72, 95% CI 0.60-0.88). Ambos estudios de nivolumab no han obtenido resultados concluyentes en cuanto al papel de la expresión de PD-L1, ya que si bien aquellos casos con mayor expresión de este marcador se han relacionado con mayor eficacia, de forma inversa, en casos sin expresión de PD-L1 se han observado respuestas al fármaco.

Estos resultados han llevado a la autorización de nivolumab como tratamiento de segunda línea por la FDA para pacientes con CPCNP con cualquier histología de CPCNP, mientras que la EMA ha admitido por el momento el tratamiento solo para la histología escamosa.

En el caso del pembrolizumab, el estudio que se inició como fase I (Keynote-001) y tras comprobar la actividad de este fármaco en el CPCNP, fue prolongándose hasta incluir 495 pacientes, 101 en primera línea y 394 en segunda línea, que fueron aleatorizados a recibir diferentes dosis de pembrolizumab (2 mg/kg o 10 mg/kg) cada 2 o 3 semanas (3). Con una tasa de respuesta de 25 y 18%,



respectivamente y una mediana de supervivencia de 16 y 9,3 meses, pembrolizumab demostró eficacia con independencia de la dosis y de su intervalo de administración o del tipo histológico (adenocarcinoma o escamoso). Una característica importante de este estudio y que se ha mantenido posteriormente en los estudios posteriores con pembrolizumab ha sido el análisis de la eficacia en función de la expresión inmunohistoquímica de PD-L1. De este modo, se identificaron tres grupos de pacientes, 73 con tumores con expresión elevada ( $\geq 50\%$ ), 103 con expresión del 1 al 49% y 103 sin expresión. Con esta distinción en función de la expresión de PD-L1, se observó que en los casos donde la expresión era elevada, la tasa de respuesta y la supervivencia eran mayores que en los de expresión más baja o ausente, siendo los datos de eficacia inferiores en casos sin expresión de PD-L1. Como consecuencia de ello, la FDA ha aprobado la indicación de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea para todo paciente con CPCNP con expresión de PD-L1 igual o superior al 50% y en Europa está en proceso de aprobación.

Otros estudios con Pembrolizumab se han basado también en la expresión de PD-L1. En concreto, el Keynote 042 explora el papel de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para tumores con expresión de PD-L1. El estudio Keynote-10 es el primero donde se ha hecho una selección prospectiva de los pacientes en función de la expresión de PD-L1 y ha demostrado la superioridad de pembrolizumab sobre docetaxel en

segunda línea o el beneficio de pembrolizumab en tercera línea de tratamiento (4).

Todos estos estudios demuestran la relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento del CPCNP. Sin embargo, quedan muchas cuestiones por resolver como puede ser la selección de pacientes candidatos a recibir el tratamiento, la indicación del tratamiento en primera o segunda línea o la monoterapia frente al tratamiento combinado. Además, dado el precio elevado de la inmunoterapia será preciso seleccionar los pacientes en los que el tratamiento no sería eficaz. En este sentido, la búsqueda de un biomarcador es prioritaria y el valor potencial de la expresión de PD-L1 debe ser claramente definido, en especial en casos con expresión baja o moderada.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus 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 versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17): 1627-39.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373(2):123-35.
4. 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*. 2015 Dec 18.

## Novedades en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado

EVA GUERRA ALÍA

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

El cáncer de ovario constituye el tumor ginecológico con mayor mortalidad y representa la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer (1).

La cirugía citorreductora de máximo esfuerzo con ausencia de enfermedad macroscópica visible, lo que se considera “óptima” (2), seguido de una quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel (3), continúa siendo el tratamiento estándar desde hace 15 años.

Se han desarrollado varias estrategias en primera línea, siendo la quimioterapia neoadyuvante, la quimioterapia intraperitoneal, los esquemas de dosis densas y las nuevas terapias dianas, las modificaciones que han contribuido a prolongar la supervivencia en esta enfermedad.

Una de las estrategias es el uso de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía. Dos estudios, el estudio EORTC55971 (4) y el estudio CHORUS (5), concluyeron que no había diferencias entre el uso de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de intervalo respecto a la cirugía de inicio, sin objetivarse diferencias ni en supervivencia libre de progresión ni global. Estos estudios han sido ampliamente criticados, entre otras cosas por el bajo porcentaje de citorreducciones completas conseguidas en la rama de cirugía de inicio. Por ello, desde el grupo alemán, encabezado por el Dr. Du Bois, se coordinará el estudio TRUST (Trial on Radical Upfront Surgical Therapy), donde se auditará al equipo quirúrgico para que se cumplan unos parámetros de calidad y donde se estudiará si existen diferencias entre estas dos estrategias después de homogeneizar las técnicas quirúrgicas.

En el año 2006 Armstrong publicó el estudio GOG 172 (6), en el que pacientes con cáncer de ovario estadio III y cirugía óptima, con enfermedad residual menor de 1 cm, fueron randomizadas a quimioterapia intravenosa (IV) o quimioterapia intraperitoneal (IP). La rama con IP presentó mayor supervivencia libre de progresión (28,3 meses vs. 18,3 meses,  $p = 0.05$ ) y supervivencia global

(65,6 meses vs. 49,7 meses), resultados no vistos hasta la fecha en una población de alto riesgo y que motivó una alarma del NCI sobre su uso. La mayor toxicidad de este esquema, de predominio gastrointestinal y hematológico, junto con las complicaciones asociadas al catéter, ha hecho que su uso no se haya extendido entre los oncólogos ginecológicos. En el año 2015 se ha publicado un metaanálisis (7) analizando la supervivencia y los factores pronósticos de las pacientes tratadas con quimioterapia intraperitoneal en los estudios GOG 172 y GOG 114. Tras 10,7 años de seguimiento, la mediana de supervivencia de las pacientes tratadas con IP fue de 61,8 meses, comparada con 51,4 meses en la rama IV. IP se asoció con un 23% de reducción en el riesgo de muerte y por cada ciclo completado de quimioterapia IP se redujo el riesgo de muerte en un 12% (Fig. 1).

Actualmente se están desarrollando varios ensayos clínicos focalizados en quimioterapia intraperitoneal y explorando la administración de carboplatino en lugar de cisplatino (GOG 252: NTC00951496; The PETROC trial: NTC00993655; The iPOC trial: NTC01506856). En el estudio GOG 252 además se explorará el uso de bevacizumab y dosis densas.

En cuanto a las dosis densas, que consiste en la administración más frecuente de uno de los fármacos, con el objetivo de conseguir mayor dosis acumulativa, el primer grupo que exploró este esquema fue el grupo japonés, con el estudio Novel (8). En este estudio, el taxol se administró en pauta semanal y el carboplatino en la forma estándar, AUC 6 cada 3 semanas. El esquema de dosis densas objetivó mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en población caucásica, como se vio en el estudio MITO-7 (9) y el estudio de van der Burg (10), en el que las dosis densas no demostraron superioridad frente a un esquema trisemanal convencional, si bien los esquemas utilizados en estos estudios

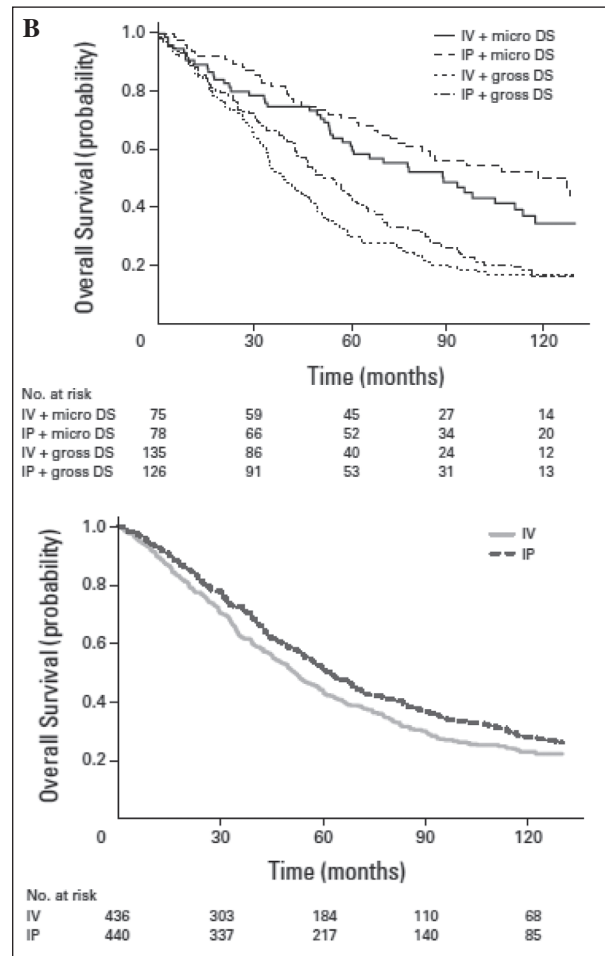
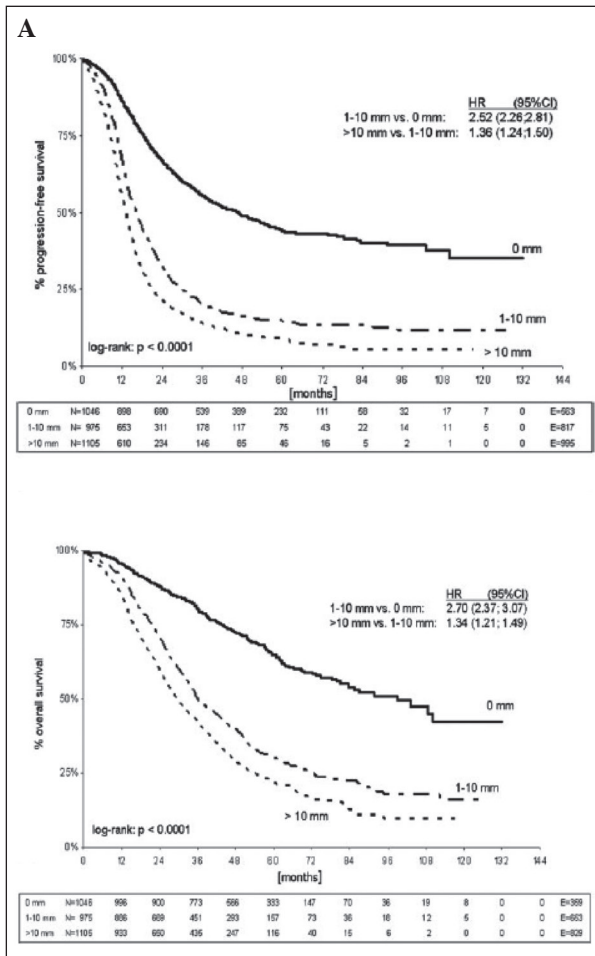


Fig. 1. A. Importancia de la cirugía óptima en cáncer de ovario (tomado de cita 2). B. Supervivencia a largo plazo en pacientes tratadas con quimioterapia intraperitoneal y en la gráfica superior dependiendo de la enfermedad residual (tomada de cita 7).

diferían del estudio japonés, utilizando también carboplatino en dosis densas en el MITO-7 y como tratamiento neoadyuvante en el estudio de van der Burg. Es por ello que se esperan los resultados del estudio ICON 8, que comparará estos tres esquemas entre sí y que arrojará luz sobre el beneficio real de las dosis densas.

En cuanto a las terapias diana, el bevacizumab ha sido el primer agente biológico aprobado en cáncer de ovario y el primer antiangiogénico que ha demostrado beneficio. En 2011, dos estudios desarrollados en primera línea, el GOG 218 (11) y el ICON 7 (12), demostraron que la adición de bevacizumab a carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab de mantenimiento, prolongaba de forma significativa la supervivencia libre de progresión. En el ICON 7, además, en el subgrupo de alto riesgo, entendido como pacientes estadios III y IV con enfermedad residual >1 cm, también se objetivaron diferencias significativas en supervivencia global.

Recientemente se ha publicado una revisión realizada por Horowitz (13) del estudio GOG 182 sobre el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. Estos datos, sumados a los que ya conocemos de

la supervivencia de las pacientes tras un tratamiento neoadyuvante (14), vienen a reflejar, que independientemente de la obtención de una resección completa o R0, el pronóstico viene determinado por el volumen y distribución de la enfermedad al diagnóstico. A tal efecto, en ASCO 2015 se publicaron los resultados del ICON 7 en función de la enfermedad residual (15), con beneficio en pacientes con R0 y el estudio ROSIA en ESMO 2015 (16), explorando el uso extendido de bevacizumab en una amplia población y entre ellas, pacientes sometidas a un tratamiento neoadyuvante. El estudio BOOST y el estudio MITO16/MANGO-2b nos ayudarán a conocer el tiempo óptimo del tratamiento con bevacizumab y la utilidad de continuar bevacizumab tras la progresión.

Otras terapias que están siendo investigadas en primera línea son otros agentes antiangiogénicos e inhibidores tirosin quinasa, especialmente como tratamientos de mantenimiento, siendo el caso de Pazopanib, Nindetanib y Trebananib (AMG 386) (Tabla I).

El sistema de la recombinación homóloga se encuentra alterado en hasta un 50% de los cánceres de ovario serosos de alto grado. Hasta ahora, el subgrupo de

TABLA I  
TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA EN PRIMERA LÍNEA CÁNCER DE OVARIO

Terapia	Fármaco	Ensayo	N.º Ptes	Brazos	Objetivo 1.º	Resultados
Combinación con QT	Bevacizumab	GOG 218	1873	CPx6+PI→PI CPx6+B CPx6 +B→Bm	PFS	Aumento PFS (PI vs. Bm, 18 vs. 12, HR = 0,64, p < 0,001)
		ICON 7	1528	CP x 6 CPx6+ B→Bm	PFS	Aumento PFS (17, 3 vs. 19 m, p = 0,04)
	Nindetanib	AGO-OVAR 12	1366	CPx6 CPx6+N→N	PFS	Aumento PFS (16,6 vs. 17,3 m, p = 0,024)
Mantenimiento	Pazopanib	AGO-OVAR 16	940	CPx≥5→PI CPx≥5->Pazm	PFS	Aumento PFS (12,3 vs. 17,9 m, p = 0,002)

CP: carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>; PI: placebo; B: bevacizumab; Bm: bevacizumab mantenimiento; PFS: supervivencia libre de progresión; N: nindetanib; Paz m: pazopanib mantenimiento (tomado de cita 17).

pacientes que más fácilmente podemos identificar son las que presentan mutación germinal en BRCA1 y BRCA2. A tal efecto, los inhibidores de PARP han demostrado actividad en este contexto, siendo el olaparib el fármaco de la familia más avanzado en su desarrollo y que ha sido aprobado como tratamiento de mantenimiento en recaída platino sensible en respuesta a una quimioterapia basada en platino. El estudio SOLO-1, con el reclutamiento cerrado, nos aportará datos sobre el uso de olaparib como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea basada en carboplatino y paclitaxel en pacientes con mutación germinal en BRCA.

El futuro vendrá determinado por la caracterización genética y biológica de cada tumor que nos permita poder dirigir de forma más acertada el tratamiento en primera línea. Para ello será crítica la determinación rutinaria de BRCA en todas las pacientes, la búsqueda de marcadores diagnósticos de deficiencia en recombinación homóloga y marcadores histológicos y biológicos que nos permitan orientar la terapia antiangiogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10-29.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized Phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115 (6): 1234-44.
- Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer

(CHORUS): an open-label randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-57.

- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Eng J Med* 2006; 354: 34-43.
- Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1460-66.
- Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 2020-26.
- Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:396-405.
- Van der Burg MEL, Onstenk W, Boere IA, et al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 2014; 50: 2592-2601.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Eng J Med* 2011; 365: 2473-2483.
- Perren TJ, Swart AM, Pihsterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Eng J Med* 2011; 365: 2484-2496.
- Horowitz NS, Miller A, Rungtuan B, et al. Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015; 33:937-943.
- Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: Impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecologic Oncology* 2013; 131: 341-346.
- Gonzalez-Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and residual disease in the ICON7 trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) ± bevacizumab (BEV) for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5548). 2015 ASCO Annual Meeting. Poster Session, Gynecologic Cancer.
- Oza AM, Selle F, Davidenko I, et al. Safety and efficacy in ROSIA, a single-arm study of extended duration front-line (FL) bevacizumab (BEV)-containing therapy in 1021 women with ovarian cancer (OC). Session title: Gynaecological Cancer. Session type: Proffered Paper Session .ESMO 2015 Congress. Abstract number: 2702.
- Della Pepa C, Tonini G, Pisano C, et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer* 2015; 34: 17-27.

# Cáncer de ovario. Determinación de BRCA

PEDRO PÉREZ SEGURA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

Vivimos la era de la medicina personalizada. Esto es una realidad y mantenerse fuera de esta línea deteriora la atención de nuestros pacientes.

El conocimiento molecular generado en los últimos años (mezcla de avance tecnológico y de trabajo en equipo entre diferentes grupos y especialidades) nos está permitiendo cambiar la historia natural de esta enfermedad.

Uno de los paradigmas de estos avances es la relación entre un tumor concreto, el cáncer de ovario, y la presencia de mutaciones en unos genes de reparación concretos, BRCA1 y 2.

Desde hace unos 15 años se empezó a trabajar en nuestro país en la evaluación de familias con características de padecer síndromes hereditarios oncológicos. Una de las áreas que más desarrollo ha tenido en estos años es el del cáncer de mama y ovario hereditario. Este cuadro se caracteriza por la presencia de múltiples casos de cáncer de mama/ovario en una familia y asociado a edades precoces o a perfiles fenotípicos tumorales concreto.

El análisis de mutaciones en estos genes se empezó a utilizar, y sigue siendo su principal finalidad, como herramienta para determinar el riesgo de padecer alguno de estos tumores y poder tomar medidas preventivas eficaces (en la actualidad, el manejo correcto de estas mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA incrementa la supervivencia de las mismas).

El conocimiento de la presencia de estas alteraciones en unos genes relacionados con la reparación del

ADN llevó a plantearse la posibilidad de que se pudiesen fabricar fármacos dirigidos contra estas alteraciones para mejorar la evolución del cáncer asociado a las mismas.

Años de trabajo han demostrado (se acaba de aprobar el primer fármaco con esta indicación, olaparib) que el conocimiento de una alteración germinal en una persona puede ser útil para seleccionar un fármaco que conlleve un control específico y real de la enfermedad.

En la actualidad, se recomienda determinar la presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 no sólo en aquellas familias donde exista criterios de susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama y ovario (función preventiva) sino en aquellas mujeres que presenten cánceres de ovario de alto grado donde la posibilidad de detectar una mutación supera el 10% y en las cuales, la presencia de dicha mutación puede permitir a su oncólogo seleccionar un fármaco específico para su situación de enfermedad.

Hace 15 años soñábamos con que la determinación de estas alteraciones genéticas estuviesen disponibles para toda la población y así evitar un porcentaje de casos de cáncer; en la actualidad, veos con orgullo que el trabajo desarrollado en estos años no sólo ha mejorado la prevención de este tipo de cáncer sino que ha evolucionado a un objetivo terapéutico que abre las puertas a su uso en otros tumores en los cuales también existe este tipo de alteración genética.



## El importante rol de las terapias sin platino en el cáncer de ovario

DAVID VICENTE BAZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más común y la principal causa de muerte por cáncer ginecológico (1). En nuestro medio es la 5ª causa de muerte por cáncer. Aparece en 1 de cada 70 mujeres con una incidencia anual de 9,4 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 5,1 por cada 100.000 habitantes y año. En 2/3 de los casos se presenta en estadios avanzados (III y IV) por lo que la recidiva sucede hasta en un 80% de los casos (2). El tratamiento inicial consiste en la cirugía de máximo esfuerzo y en la quimioterapia basada en platino y existe poco o nulo papel para las terapias sin platino en esta situación (3).

Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) son también considerados los tratamientos más activos en el carcinoma de ovario en recaída. El tratamiento de la recidiva y el pronóstico de la enfermedad dependen de varios factores. Los más importantes son: la situación clínica de la paciente, la respuesta al tratamiento inicial y el intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento que por norma incluye quimioterapia basada en platino hasta la aparición de la recidiva.

La resistencia o sensibilidad a platino se establece en los 6 meses desde la última dosis del fármaco. Si la recidiva se produce antes de los 6 meses hablamos de enfermedad platino resistente y si sucede más allá se denomina platino sensible. La probabilidad de beneficiarse de una terapia basada en platino está condicionada por el intervalo desde la última dosis y debemos de con-

siderarla una variable continua, es decir, la probabilidad del beneficio es mayor conforme el intervalo lo sea (4,5) (Tabla I).

En la recidiva platino sensible los fármacos no derivados de platino tienen una actividad variable que se resume en la tabla II.

Puesto que los resultados de las combinaciones con platino en las pacientes con recidiva entre 6-12 meses (sensibilidad intermedia) son peores que en pacientes con recidiva tras intervalo de platino mayor de doce meses se han planteado otras estrategias.

Existen razones para la utilización de una combinación sin platino en la recidiva:

- Esquemas con menor toxicidad permitiendo la recuperación de la neuropatía previa.
- Evitar reacciones de hipersensibilidad.
- Reacciones previas de hipersensibilidad a platino.
- Prolongar el intervalo libre de platino permitiendo incrementar la probabilidad de beneficio en la siguiente línea con una combinación basada en platino.

La neuropatía residual es uno de los factores a tener en cuenta para decidir el tratamiento de la recaída y la posibilidad de utilizar un regimen sin platino, buscando mantener el objetivo principal en estas pacientes que es la calidad de vida. Un 15% de las pacientes mantiene neuropatía residual a los 6 meses de finalizado el tratamiento y un 11% más allá de los 2 años.

TABLA I

<i>Intervalo de platino</i>	<i>Supervivencia libre de progresión (días)</i>	<i>Resp (%)</i>	<i>Superv. (días)</i>
<6 meses	90	<10	217
6-12 meses	166	25-30	366
>12 meses	390	30-60	950

TABLA II

<i>Fármaco</i>	<i>Respuestas en fase II (%)</i>	<i>Respuestas en fase III (%)</i>
Docetaxel	30-33	
Etopósido	16-34	
Gemcitabina	16-28	29
Ifosfamida	10-20	
Paclitaxel	17-26	13-47
PLD*	17-26	16-28
Topotecan	19-33	17-29
Trabectedina	29-44	
Vinorelbina	3-29	

\*Adriamicina liposomal pegilada (PLD).

Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes durante el tratamiento de la recidiva y pueden ocurrir en más de un 25% de las pacientes (6). Suelen deberse a carboplatino. Acontecen habitualmente a partir del 2º ciclo tras la reintroducción del fármaco y no es posible predecirlas (7). Para la reintroducción del fármaco se debe tener en cuenta el balance riesgo/beneficio y en todo caso seguir uno de los habitualmente complejos protocolos de desensibilización en centros especializados.

La trabectedina es un antineoplásico derivado en origen de un alga marina (*Ecteinascidia turbinata*). Se une al surco mayor del DNA y provoca disrupción de la transcripción, deteniendo el ciclo en G2-M y ocasionando apoptosis.

El estudio OVA301 exploraba el tratamiento en la recidiva aleatorizando las pacientes a PLD 50 mg/m<sup>2</sup> versus la combinación PLD 50 mg/m<sup>2</sup> y trabectedina 1,1 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días (8). En el estudio se incluían 63-65% sensibles a platino (>6 y > 12 m) y el resto resistentes. El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La combinación obtuvo una SLP 7,3 meses frente a 5,8 meses la monoterapia (HR 0.79 95% IC 0.65-0.96 p 0.0190). Estratificando por sensibilidad sólo se apreció ventaja en las sensibles y no en las resistentes. En las pacientes con intervalo libre de platino entre 6-12 meses la combinación además incrementó la supervivencia global (9). El resultado en supervivencia global era aún mayor cuando el siguiente régimen a la progresión era con platino. Esto ha generado la hipótesis de la prolongación del intervalo con fármacos no platinoides con el consiguiente beneficio en supervivencia

y va a ser explorado en el estudio INOVATYON (Carbo-PLD seguido de régimen elegido por investigador a la progresión v PLD-Trabectedina seguido de régimen de platino) y sitúa a esta combinación como uno de los tratamientos de elección en esta situación clínica dado el beneficio en supervivencia global para las pacientes con recaída 6-12 meses.

Así mismo trabectedina ha demostrado ser un tratamiento especialmente eficaz para pacientes con alteraciones en BRCA (10).

Existen alternativas de tratamiento sin quimioterapia eficaces como la combinación de cediranib y olaparib, si bien los inhibidores de la PARP serán tratados en otro apartado.

Las pacientes platino resistentes no son subsidiarias de tratamiento con platino y tras los resultados del ensayo AURELIA la combinación de quimioterapia y bevacizumab podría considerarse un nuevo estándar de tratamiento (11).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Chang JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progression in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528.
3. Gonzalez A, Redondo A, Jurado M, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Trans Oncol* 2013;15:509-525.
4. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93
5. Pujade-Lauraine E. *J Clin Oncol* 2002;21:(may 20 suppl) abstract 829.
6. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:226-32.
7. Gomez R, Harter P, Lück HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-7.
8. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3107-3114.
9. Poveda A, Vergote I, Tjulandis S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301. *Ann Oncol* 2011;22:39-48.
10. Lorusso D, Scambia G, Pignata S. Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA mutated and/or BRCAness phenotype. MITO-15 trial. *Ann Oncol* 2015;Dec 17 (Epub ahead of print).
11. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:1302-1308, 2014.

# Entendiendo qué es la inmuno-oncología

ANA ARANCE FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona*

La capacidad del sistema inmune para detectar y eliminar el cáncer fue propuesto hace más de 100 años. Desde entonces se han detectado células T que reconocen antígenos asociados a tumor en la sangre de pacientes con muchos tipos de tumor sugiriendo un papel del sistema inmune en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, los tumores pueden escapar a la acción del sistema inmune mediante la manipulación del microambiente tumoral favoreciendo un estado de inmunosupresión. Esto se traduciría en que los pacientes no pueden inducir una respuesta inmune lo suficientemente potente para eliminar a las células neoplásicas.

El objetivo de la inmunoterapia es restaurar o iniciar una respuesta antitumoral mediada por el sistema inmune, y las respuestas objetivas que se han evidenciado con vacunas y otras terapias inmunes apoyan esta estrategia. El mejor conocimiento que se ha producido en los últimos años de la inmunología tumoral ha llevado a la identificación de nuevas dianas, que incluyen moléculas de superficie, que son susceptibles de ser moduladas terapéuticamente, llamadas proteínas de control o *immune checkpoints*.

En el 2011, Ipilimumab fue el primer inhibidor de *immune checkpoints* en ser aprobado por las agencias regulatorias para el tratamiento del melanoma metastático. Este éxito dio un gran impulso en la comunidad científica a seguir investigando en la identificación, es-

tudio y actuación sobre otros *immune checkpoints*, así como en la evaluación de estos agentes en tumores considerados tradicionalmente no inmunógenos como el cáncer de pulmón u otros.

Los anticuerpos dirigidos contra los *immune checkpoints* difieren de otras terapias no solo en su mecanismo de acción, si no también en sus patrones de respuesta y perfil de efectos adversos. A medida que las inmunoterapias estén disponibles para un mayor número de tipos de cáncer, será cada vez más importante para los clínicos comprender estas diferencias para una evaluación correcta del beneficio clínico, manejo de las toxicidades y educación de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363 (5), 411-422.
2. Pardoll DM The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12 (4), 252-264.
3. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010; 363 (8), 711-723.
4. Hoos A, et al. Development of ipilimumab: Contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Seminars in Oncology* 2010; 37(5), 533-546.

# El papel de la inmunooncología en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Quimioterapia vs. inmunoterapia

MARIANO PROVENCIO PULLA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid*

La respuesta inmune y la utilización de estrategias que permitan la regulación positiva de las proteínas de superficie, incluida la de muerte programada 1 (PD-1), constituye una nueva forma de abordar el tratamiento de los tumores.

La primera indicación que PD-1 era un regulador negativo de la respuesta inmune innata se demostró en ratones inmunodeficientes en 1999. Paralelamente, se descubre que PD-L1 también conocido como B7-H1 y Cd 274, es un miembro del grupo de co-estimuladores, normalmente expresados en células del sistema inmune en respuesta a la inflamación. PD-L1 es subsecuentemente identificado como el primer ligando del receptor PD-1 y que la unión de ambos, induce la inhibición de la proliferación linfocitaria y la secreción de citoquinas.

El eje PD-1/PD-L1 es una parte normal de la regulación inmune y con ello de la autoinmunidad y el daño del tejido nativo en esta respuesta.

Se ha observado una sobreexpresión de PD-L1 en un 40% - 50% de los CPNM, en el conjunto de todos los estadios e histologías. La terapia dirigida a los receptores de la PD-1 y sus ligandos PD-L1 y destinada a inhibir su intervención constituye una opción terapéutica atractiva en el estadio localmente avanzado del CPNM, que puede reactivar las respuestas inmunitarias del huésped y permitir un control del tumor a largo plazo.

En el cáncer de pulmón, la inhibición de la vía del punto de control de la PD-1 mediante anticuerpos dirigidos contra la PD-1 o contra su ligando, el PD-L1, ha producido unos resultados preliminares alentadores, lo cual sugiere un “efecto de clase” y valida esta vía como diana terapéutica en el CPNM. Los estudios de fase I en cohortes de CPNM formadas por pacientes intensamente pretratados han producido respuestas objetivas dependientes de la dosis, que van de un 10% a un 32%. La inhi-

bición de la vía del punto de control de la PD-1 mediante anticuerpos o bien anti PD-1 o bien anti-PD-L1 se ha caracterizado por unas respuestas tumorales duraderas o una enfermedad estable prolongada, que a menudo se mantiene durante más de 6 meses. Los análisis exploratorios de la expresión tumoral de la PD-L1 y de la respuesta al tratamiento en esos ensayos han confirmado la prevalencia > 40% de la expresión de la PD-L1 en el CPNM, con algunos estudios que sugieren la existencia de una asociación entre la respuesta al tratamiento y la expresión tumoral de PD-L1 antes del tratamiento (1). Los resultados de estos estudios se han visto refrendados en poblaciones más homogéneas (2,3) y con actualizaciones de seguimiento a más largo plazo, con tasas de supervivencia global del 20% a 18 meses en segunda línea.

Sin embargo, no se ha validado todavía el papel de la expresión de la PD-L1 como biomarcador de la respuesta clínica a la inhibición de la vía de la PD-1 (4,5). La inmunoterapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 en muchos tipos de tumores ha sido, en general, bien tolerada, de tal manera que los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco de aparición frecuente se han limitado a episodios de grado 1 o 2 de fatiga, diarrea, erupción, prurito, náuseas y disminución del apetito. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 se han registrado en general en < 15% de los pacientes. Los acontecimientos adversos de tipo inmunitario observados que se han considerado debidos al tratamiento han sido infrecuentes (< 2%), y han consistido en neumonitis, vitíligo, colitis, hepatitis, hipofisitis y tiroiditis (6).

Hay en marcha numerosos ensayos clínicos que evalúan la combinación con quimioterapia (7) o incluso compara con quimioterapia de primera línea en NSCLC (8-10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 18. pii: S0140-6736(15)01281-7.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
4. Shedding light on the molecular determinants of response to anti-PD-1 therapy. Soo RA. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Dec;4(6):816-9
5. Sholl LM, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk AC, Cagle PT, et al. Programmed Death Ligand 1 Immunohistochemistry- A New Challenge for Pathologists: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society *Arch Pathol Lab Med*. 2016
6. Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Mar;7(3):455-61
7. Antonia SJ, Brahmer JR, Gettinger S, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:S2.
8. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2046-54.
9. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2013;24:75-83.
10. Lim SH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2016.



# El papel de la inmunooncología en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado

CRISTINA SUÁREZ RODRÍGUEZ

*Hospital Universitari Vall d'Hebron-VHIO (Vall d'Hebron Institute of Oncology). Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

La observación de que algunos pacientes con carcinoma de células renales (CCR) podían experimentar regresiones espontáneas, llevó a la investigación de agentes inmunoterápicos en esta enfermedad (1,2). Durante muchos años interferón- $\alpha$  e interleukina-2 fueron los únicos tratamientos efectivos en CCR, pero debido su importante toxicidad su uso quedaba limitado a pacientes seleccionados y en centros con experiencia (3-5).

En los últimos años ha existido un renacimiento en el interés de la inmunoterapia como diana terapéutica en el cáncer renal. Aunque hay diversas estrategias, los que están más avanzados en su desarrollo son los inhibidores de los *checkpoints* y en ellos nos centraremos.

Una mejor comprensión de las señales activadoras y represoras del sistema inmune han llevado al desarrollo de importantes avances terapéuticos en el tratamiento de distintos tumores.

## ESTUDIOS EN MONOTERAPIA

### ANTI-PD-1

Nivolumab (MDX-1106/BMS-936558) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado específico contra PD-1 humano. En un estudio fase I (6), 39 pacientes con distintos tipos de tumores fueron tratados con distintas dosis. Un paciente con carcinoma colorRectal consiguió una respuesta completa con la dosis de 3 mg/kg. Se objetivaron respuestas parciales en dos pacientes, uno con carcinoma renal y otro con melanoma a la dosis de 10 mg/kg. Esta tasa de respuestas con un perfil de efectos adversos favorable llevó a otro estudio fase I (7) con múltiples dosis de 0.1 a 10 mg/kg. Se incluyeron un total de 296 pacientes, de los cuales 34 eran CCR. En este estudio no se alcanzó la máxima dosis tolerada y solo

15 de 296 pacientes (5%) discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. Se objetivaron respuestas en 10/34 pacientes con CCR (29%) y estabilización de la enfermedad durante 24 semanas o más en 9/34 (27%). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLP) fue 7.3 meses, con una tasa de SLP del 35% a 1 año y 12% a 2 años.

Estos datos de eficacia llevaron al desarrollo de un estudio fase II en pacientes con CCR de células claras que habían recibido por lo menos una pero no más de 3 líneas de tratamiento antiangiogénico previas (8). Un total de 168 pacientes se randomizaron a recibir nivolumab a dosis de 0.3 mg/kg (n = 60), 2 mg/kg (n = 54) o 10 mg/kg (n = 54) cada dos semanas, con el objetivo principal de evaluar una relación dosis-respuesta en SLP. La mediana de SLP fue de 2.7 meses para la dosis de 0.3 mg/kg, 4 meses para la dosis de 2 mg/kg y 4.2 meses para la dosis de 10 mg/kg respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 18.2 meses, 25.5 meses y 24.7 meses para las dosis de 0.3, 2 y 10 mg/kg respectivamente. La tasa de repuestas fue de 20%, 22% y 20% para las dosis de 0.3, 2 y 10 mg/kg respectivamente. De los pacientes que alcanzaron una repuesta objetiva, 54% tuvieron respuestas que duraron más de 12 meses. Se objetivaron toxicidades grado 3 o 4 en el 5%, 17% y 13% de los pacientes incluidos en los grupos de 0.3, 2 y 10 mg/kg respectivamente.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase III de nivolumab vs. everolimus (9). Un total de 821 pacientes con mCCR de células claras que habían recibido 1 o 2 tratamientos antiangiogénicos previos fueron aleatorizados 1:1 a recibir nivolumab 3mg/kg endovenoso cada dos semanas o everolimus 10 mg/día vía oral. El objetivo principal fue la supervivencia global. La mediana de supervivencia global fue de 25 meses en el grupo de nivolumab y de 19.6 meses en el grupo de everolimus (HR = 0.73, p = 0.002), alcanzado

el criterio preespecificado de superioridad. La tasa de respuestas objetivas también fue mayor en el grupo de nivolumab comparado con everolimus: 25% vs. 5% (OR = 5.98,  $p < 0.001$ ). La mediana de SLP fue de 4.6 meses con nivolumab y 4.4 meses con everolimus (HR = 0.88,  $p = 0.11$ ). Se objetivaron efectos adversos grado 3 o 4 en el 19% de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 37% de los que recibieron everolimus, siendo el más frecuente con nivolumab la fatiga (2%) y con everolimus la anemia (8%).

En este estudio la expresión de PDL-1 se confirmó como un factor pronóstico pero no predictivo de respuesta.

#### ANTI-PDL-1

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 contra PDL-1, que inhibe su interacción con PD-1 y B7.1. Ha sido evaluado en un estudio fase I (10) en 277 pacientes con distintos tipos de tumores avanzados a distintas dosis cada 3 semanas. De estos pacientes, 69 presentaban mCCR de distintas histologías (11) (62 células claras y 7 no células claras). No se alcanzó la dosis máxima tolerada. Se observaron efectos adversos grado 3 o 4 en 35 de 277 pacientes (13%). En la cohorte de pacientes con CCR se observaron efectos adversos grado 3 en 11 pacientes (16%) y ningún grado 4. La tasa de respuestas en los pacientes con CCR fue 15%. La tasa de SLP a las 24 semanas fue de 51% y la mediana de duración de la respuesta de 54 semanas. No se observó una correlación entre la expresión de PDL-1 y la eficacia.

La modesta tasa de respuestas y la buena tolerancia de atezolizumab en monoterapia, parecen sugerir que debería estudiarse en combinación con otro fármaco activo en cáncer renal.

#### COMBINACIONES DE ANTI-PD-1/ANTI-PDL-1 Y ANTIANGIOGÉNICOS

Un estudio fase Ib ha estudiado la combinación de atezolizumab con bevacizumab (12). Diez pacientes con mCCR de células claras fueron tratados con atezolizumab 20 mg/kg cada 3 semanas y bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas en estudio de escalada de dosis. Cuatro de los 10 (40%) pacientes alcanzaron una respuesta objetiva y otros 5 (50%) presentaron enfermedad estable. El 49% de los pacientes presentaron toxicidades grado 3 o 4.

Se ha llevado a cabo un estudio fase II con esta combinación que ha cerrado reclutamiento y estamos a la espera de resultados. Asimismo, un estudio fase III de atezolizumab+bevacizumab vs. sunitinib en primera línea de CCR está actualmente en marcha.

El estudio Checkmate 016 es un estudio que investiga la combinación de nivolumab con sunitinib, pazopanib

en pacientes con CCR metastásico. Los brazos de combinación con inhibidores tirosin quinasa (TKI) incluyeron cohortes de escalada de dosis con dos dosis diferentes de nivolumab (2 mg/kg o 5 mg/kg cada 3 semanas) y a las dosis habituales de sunitinib y pazopanib. Los datos iniciales (13) no objetivaron toxicidades limitantes de dosis en el brazo de sunitinib y por lo tanto se expandió la cohorte para incluir 19 pacientes más naive de tratamiento. En el brazo de combinación de nivolumab/pazopanib, en cambio, se observaron toxicidades limitantes de dosis en 4 de 20 pacientes (3 elevaciones de ALT/AST y uno por fatiga). La tasa de respuestas objetivas para la cohorte total de nivolumab/sunitinib fue 52% (1 respuesta completa y 16 respuestas parciales), con una mediana de duración de respuesta de 54 semanas y una mediana de SLP de 48.9 semanas. La expresión de PDL-1 no fue predictiva de respuesta.

#### COMBINACIONES DE ANTI-PD-1/ANTI-PDL-1 Y OTROS INHIBIDORES DE LOS CHECKPOINTS

Los agentes anti-PD-1/PDL-1 también se han combinado con otras terapias inmunoestimuladoras en un esfuerzo por aumentar la respuesta inmune antitumoral.

Los datos de la cohorte de nivolumab/ipilimumab del estudio Checkmate 016 fueron también presentados en ASCO 2014 (14). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab 3 mg/kg+ipilimumab 1 mg/kg ( $n = 21$ , N3/I1) o nivolumab 1 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg ( $n = 23$ , N1/I3) cada 3 semanas por 4 dosis seguido de nivolumab 2 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión. La tasa de respuestas objetivas fue de 43% (9 pacientes) en el brazo N3/I1 y de 48% (11 pacientes) en el de N1/I3. Se observaron efectos adversos en el 76.2% de los pacientes del brazo N3/I1 y en el 100% de los pacientes del brazo N1/I3. El 28.6% y el 60.9% de los pacientes de los brazos de N3/I1 y N1/I3 respectivamente presentaron toxicidades 3 o 4; dichas toxicidades fueron elevación de lipasa, ALT, diarrea y elevación de amilasa.

Distintos estudios con estos fármacos comentados anteriormente y otros están en marcha (Tabla I).

#### CONCLUSIONES

Los inhibidores de PD-1/PDL-1 abren una nueva línea de tratamiento en los pacientes con CCR. Nivolumab ya ha demostrado aumento en supervivencia global en pacientes previamente tratados con antiangiogénicos y ya se ha incorporado en el armamentario terapéutico de pacientes con CCR. No obstante, todavía quedan muchas incógnitas por resolver como la selección de pacientes que más se van a beneficiar del tratamiento inmunoterápico, si es mejor la combinación de fármacos y en ese caso que combinación, o en qué línea de tratamiento es más adecuado administrar estos fármacos. Debemos

TABLA I

<i>Agentes</i>	<i>Fase</i>	<i>Objetivo principal</i>	<i>N identificador</i>
Pembrolizumab, pazopanib	I	Incidencia y severidad de EA	NCT02014636
Pembrolizumab, axitinib	I	TLD	NCT02133742
Atezolizumab, bevacizumab, sunitinib	II	SLP	NCT1984242
Atezolizumab, bevacizumab, sunitinib	III	SLP	NCT02420821
Nivolumab/Ipilimumab, <i>versus</i> sunitinib	III	SLP, SG	NCT02231749
Pembrolizumab, ipilimumab, interferon alpha-2B	I/II	TLD, EA, SLP	NCT02089685
Nivolumab, anit-LAG3	I	EA y EAS	NCT01968109
MEDI4736, tremelimumab	I	EA	NCT01975831
MEDI4736, MEDI0680	I	EA, determinación MDT	NCT02118337
Pdilizumab, vacuna de fusión céls. deindríticas/CCR	II	EA, TR	NCT01441765

EA: efectos adversos; TLD: toxicidad limitante de dosis; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EAS: efectos adversos serios; MDT: máxima dosis tolerada; TR: tasa de respuesta.

esperar a los resultados de estudios en marcha para intentar responder a estas preguntas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Fairlamb D. Spontaneous regression of metastases of renal cancer: a report of two cases including the first recorded regression following irradiation of a dominant metastasis and review of the world literature. *Cancer* 1981;47: 2102-2106.
- Vogelzang N, Priest E, Borden, L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992;148: 1247-1248.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolusinterleukin 2. *JAMA* 1994;271 (12), 907-913.
- Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-doserecombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.* 2000; 6 (Suppl 1), S55-S57.
- Fosså SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin. Oncol* 2000; 27(2), 187-193.
- Brahmer J, Drake C, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28: 3167-3175.
- Topalian S, Hodi F, Brahmer J, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454.
- Motzer R, Rini B, McDermott D, et al. (2014) Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2014;33:1430-7.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
- Herbst R, Gordon M, Fine G, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. *J Clin Oncol* 2013 31(Suppl.): 3000.
- McDermott D, Sznol M, Sosman J, et al. Immune correlates and long-term follow-up of a Phase Ia study of MDPL3280A, an engineered PD-L1 antibody, in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Ann Oncol*2014; 25(Suppl. 4): iv280-iv304.
- Lieu C, Bendell J, Powderly J, et al. (2014) Safety and combination of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) and/or chemotherapy (chemo) in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4): iv361.
- Amin A, Plimack E, Infante J, 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(Suppl. 15): 5010.
- Hammers H, Plimack E, Infante J, et al. (2014) Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl. 15): 4504.

# Consenso ESMO 2015: manejo del cáncer colorrectal avanzado

MERCEDES SALGADO FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense*

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de los documentos de consenso y guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), es dar herramientas a los profesionales para implementar unos cuidados de calidad en los pacientes con cáncer, mejorando los resultados de eficacia y estableciendo pautas estandarizadas que permitan optimizar las estrategias de tratamiento (1).

A la espera de la nueva publicación de Consenso para el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) de ESMO, al menos dos presentaciones, en el “17<sup>TH</sup> ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer” (Barcelona, 2015) y en el “XXIII Simposio Internacional del Grupo TTD” (Oviedo, 2015), han servido para adelantar los cambios más probables que en las recomendaciones consensuadas para el manejo óptimo de los pacientes con CCRm se prevén, en comparación con las establecidas en el último Consenso publicado en 2014 (2).

Se conforman tres bloques principales de discusión:

- Patología molecular y biomarcadores.
- Tratamiento local y ablativo (TLA).
- Tratamiento de la enfermedad metastásica avanzada.

## PATOLOGÍA MOLECULAR Y BIOMARCADORES

La confirmación histológica de malignidad a partir de muestras obtenidas del tumor primario o sus metástasis es necesaria en todos los pacientes con sospecha de CCRm.

La existencia de mutación en RAS es un marcador predictivo negativo de la eficacia de las terapias anti-EGFR (cetuximab (Ct) y panitumumab (Pt)) por lo que su determinación es ineludible al considerar la utilización de este tipo de tratamientos. El análisis de RAS debe incluir al menos la determinación de la existencia o no de mutaciones

en los exones 2, 3 y 4 de KRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146) y de los exones 2, 3 y 4 de NRAS (codones 12, 13, 59, 61 y 117). El porcentaje de mutaciones adicionales detectadas en el análisis de RAS expandido en tumores KRAS nativo oscila del 8,4 al 26,3% en diferentes análisis retrospectivos realizados en estudios aleatorizados previos con fármacos anti-EGFR (3). El uso de Ct o Pt debe de ser considerado en el tratamiento de pacientes con CCRm solo si no existe mutación en RAS (RASwt).

El consenso general recomienda que la determinación del estado mutacional de RAS se realice al diagnóstico de la enfermedad metastásica ya que ello facilita el establecimiento de estrategias y la toma de decisiones en los comités multidisciplinares (CMD) de forma individualizada desde el principio.

La existencia de mutación en BRAF es un marcador pronóstico negativo, que se encuentra en el 8-12% de los pacientes con CCRm. La sospecha de que los tumores BRAF mutados constituyan un subtipo biológico diferente y los resultados del análisis de subgrupos de estudios que definen una mayor eficacia al tratamiento con FOLFOXIRI/Bevacizumab en estos pacientes, hacen recomendable que la determinación del estado mutacional de BRAF se realice en todos los pacientes con CCRm en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, al mismo tiempo que la determinación del estado de RAS (4,5).

No se recomienda de forma rutinaria la determinación de la presencia de inestabilidad de microsatélites en los pacientes con CCRm, aunque nuevos datos indican su utilidad como factor predictivo de beneficio a nuevas terapias inmunológicas (6).

Marcadores bioquímicos de sensibilidad o riesgo de toxicidad a quimioterapia no se consideran, de forma generalizada, de utilidad en práctica asistencial, al igual que la determinación de biomarcadores emergentes, que podrían impactar en la respuesta de terapias dirigidas o en el desarrollo de resistencias a las mismas (Tabla I).

El uso de nuevas tecnologías como la determinación de células tumorales circulantes o del DNA tumoral circulante y la nueva clasificación unificada que define cuatro subtipos moleculares diferentes para el CCRm (7), se recomiendan, como base para el desarrollo, dentro del contexto de los ensayos clínicos.

#### PLANTEAMIENTO INICIAL Y ESTRATEGIA ANTE UN PACIENTE CONCRETO

El abordaje multidisciplinar, en comités de tumores integrados por representantes de las diferentes especialidades que participan en el diagnóstico y el

tratamiento de los pacientes con CCRm, se considera un primer paso de calidad y recomendable previo al diseño de la estrategia de tratamiento en cada paciente concreto.

Esta evaluación inicial tendrá en cuenta las características del paciente (situación funcional, social, comorbilidades, preferencias) así como parámetros dependientes de su enfermedad (localización, cronología en la presentación de las metástasis, estado de los BM) para definir el objetivo del tratamiento, basado en un diagnóstico correcto (anatomopatológico y radiológico) y la mejor decisión terapéutica mediante la aplicación coordinada de las diferentes opciones disponibles (ciru-

TABLA I

#### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES REFERIDAS A LA DETERMINACIÓN RUTINARIA DE BIOMARCADORES

<i>Biomarcador</i>	<i>Recomendación</i>	<i>Comentario</i>
Mutación RAS (análisis expandido)	Determinar al diagnóstico de CCRm	Predictor negativo de respuesta a terapia anti-EGFR (cetuximab y panitumumab)
Mutación BRAF	Determinar al diagnóstico de CCRm	Marcador pronóstico negativo. Potencial selector en ensayos clínicos
Inestabilidad de microsatélites	No se recomienda su determinación de forma rutinaria	Importancia para consejo genético en CCRm. Valor predictivo positivo de respuesta a pembrolizumab (inhibidor anti-PD1)
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	No se recomienda su determinación de forma rutinaria	Implicada en el metabolismo catabólico de 5-FU y capecitabina. Opcional en pacientes con toxicidad severa a estos fármacos antes de plantear su reintroducción
Polomorfismos de UGT1A1	No se recomienda su determinación de forma rutinaria	Predice toxicidad a irinotecan. Podría plantearse en pacientes con niveles bajos de bilirrubina conjugada previa a tratamiento con irinotecán a dosis >180 mg/m <sup>2</sup>
Expresión ERCC1	No se recomienda su determinación de forma rutinaria	Se asocia a mal pronóstico y es predictivo de peor respuesta a oxaliplatino. Se recomienda su uso en ensayos clínicos prospectivos
Timidilato sintetasa (TS)	No se recomienda su determinación de forma rutinaria	Niveles bajos en la expresión de TS se asocian a mejor respuesta a 5FU
<i>Nuevos biomarcadores</i>		
Mutación en PIK3CA, exón 20	Opcional	Marcador predictivo negativo para el tratamiento anti-EGFR
Deficiencia de PTEN, niveles de los ligandos de EGFR, Niveles proteicos de expresión de EGFR, copias de amplificación de EGFR, expresión HER2, HER3, expresión de receptor de MET		No se recomienda su determinación de forma rutinaria
<i>Nuevas tecnologías</i>		
Células circulantes tumorales (CTC)		No se recomienda su determinación de forma rutinaria
Biopsia líquida, DNA tumoral circulante ctDNA		No se recomienda su uso rutinario como guía en las decisiones terapéuticas
Análisis global de genoma, exosomas, transcriptomas		Su uso se delimita al ámbito de la investigación



gía, quimioterapia (QT) +/- tratamiento biológico, tratamientos locales y/o ablativos...).

En aquellos pacientes clasificados como “unfit”, que por sus características no son candidatos a todas las opciones disponibles, se propone desde el mejor tratamiento de soporte, hasta la administración de dobles con dosis reducidas, considerando en algunos casos el uso de fluoropirimidinas (FU) con Bevacizumab (BV) o agentes anti-EGFR en monoterapia (Ct o Pt) en aquellos con RASwt.

El los pacientes clasificados como “fit”, candidatos para tratamiento óptimo, las características de la enfermedad (clínicas y moleculares) y el objetivo del tratamiento, marcarán la secuencia apropiada y la participación o no de los diferentes especialistas que conforman el CMD.

Un cambio sustancial respecto al consenso previo es el reconocimiento del cuidado al paciente como un continuo, en el que las reevaluaciones periódicas de los resultados a las maniobras terapéuticas y las variaciones clínicas de los pacientes, evaluadas cada 2-3 meses, pueden variar los objetivos del tratamiento y las estrategias previas establecidas.

Dentro de los objetivos a conseguir se clasifican a los pacientes como aquellos subsidiarios a curación, los que requieren una reducción del tamaño tumoral de forma rápida y un tercer grupo en el que el objetivo es el control de la enfermedad a largo plazo.

El estado de los BM recomendados en práctica clínica, RAS y BRAF aporta información pronóstica y predictiva, con claras implicaciones en las opciones y estrategias terapéuticas disponibles.

#### TRATAMIENTO LOCAL Y ABLATIVO (TLA)

La decisión sobre la posibilidad de realizar una resección completa de la enfermedad metastásica, y el tumor primario cuando el diagnóstico es sincrónico, ha de definirse en el seno de una discusión crítica en un CMD.

La cirugía es el tratamiento inicial a considerar en aquellos pacientes con enfermedad metastásica limitada, en los que se prevé la posibilidad de eliminar toda la enfermedad con márgenes negativos (R0), ya que consiguen tasas de curación, a 10 años, del 20-50% (8).

En el caso de las metástasis hepática, además de consideraciones técnicas (posibilidad de resección completa R0 que permita un remanente hepático de al menos un 30%), se deben de considerar elementos de decisión con criterio “oncológico”, pronóstico, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan recidivas en los 3 primeros años desde la resección.

La relación entre la facilidad técnica y los factores pronósticos determinará la recomendación o no de tratamiento perioperatorio, con el esquema FOLFOX, tres ciclos previos y 3 ciclos tras el procedimiento quirúr-

gico, en base al estudio EORTC 40983 (9). No se recomienda el añadir terapia biológica al tratamiento de pacientes inicialmente resecables.

En pacientes con CCRm en los que no es posible la resección total de la enfermedad metastásica, pero en los que este objetivo sea factible si se obtiene una respuesta, citorreducción, suficiente, el tratamiento inicial se reconoce como “terapia de conversión” y se optará por la mejor opción de “convertir” a pacientes con enfermedad irresecable en resecable. Los esquemas con mayor tasa de respuestas deben ser preferiblemente utilizados (Tabla II), aunque no existen criterios pronósticos de repuesta en pacientes individuales. Los datos derivados de los estudios randomizados FIRE-3 (10) y CALGB/SWOG 80405 (11), muestran un incremento en la tasa de respuestas en los dobles de quimioterapia con Ct en pacientes RASwt frente a los dobles con Bv, sin que esto se tradujese en un incremento de la tasa de resecciones en ninguno de los dos estudios. En pacientes RASwt se recomienda como primera opción, en terapia de conversión, la combinación de doblete de QT con anticuerpo anti-EGFR (Ct o Pt). En pacientes RAS mutado el doblete o el triplete de quimioterapia (QT) con BV serían las opciones preferidas.

La valoración de la respuesta debe evaluarse a los 2 meses de tratamiento, y si no es suficiente para conseguir el objetivo de resecabilidad, de nuevo a los 4 meses, que es cuando mayor es la probabilidad de que se produzca el máximo de respuesta en la mayoría de los pacientes.

El uso combinado de cirugía más técnicas ablativas locales (radiofrecuencia, crioablación, radioterapia de precisión) puede proporcionar tasas de control prolongado de la enfermedad por lo que su uso debe de valorarse en CMD al inicio o tras respuesta a tratamiento quimioterápico previo. La elección del tipo de técnica dependerá de la disponibilidad, características de la enfermedad y del objetivo que se persiga (Tabla III).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Como ya se ha indicado, las características del paciente (“fit/unfit”) y el objetivo a conseguir, según las características de la enfermedad, marcarán las diferentes opciones terapéuticas y estrategias a seguir. Las decisiones deben tomarse en el seno de los CMD. La reevaluación ha de ser continuada ya que la situación clínica y los objetivos pueden variar dentro del continuo del manejo de la patología (Fig. 1), que requiere de estrategias, en ocasiones complejas, de actuación. Las expectativas y los deseos del paciente, a la hora de enfrentar su enfermedad y su aceptación de los efectos secundarios potenciales de los tratamientos y/o procedimientos propuestos, deberían de situarse en el centro de la toma de decisiones.

TABLA II  
TASAS DE RESPUESTA A TERAPIA DE CONVERSIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA COMO ÚNICA LOCALIZACIÓN

<i>Esquema</i>	<i>Tipo estudio</i>	<i>n</i>	<i>Tasa de respuesta (%)</i>	<i>Tasa de resección hepática (%)</i>	<i>Referencia</i>
FOLFOX6 o FOLFIRI/Ct	No controlado	106	70	33	Folprecht et al. Lancet Oncol 2010;11:38-47
FOLFOXIRI/BV	No controlado	30	80	40	Masi et al. Lancet Oncol 2010;11:845-852
IFLO cronomodulado/ Ct	No controlado	43	79	60	Garufi et al. Br J Cancer 2010;103:1542-1547
CAPOX/BV	No controlado	45	78	40	Wong et al. Ann Oncol 2011;22:2042-2048
FOLFOXIRI/BV vs. FOLFOX6/BV	Controlado	80	81 versus 62	49 versus 23 (R0)	Gruemberger et al. J Clin Oncol 2014; Ann Oncol;26:702-708
FOLFIRI/FOLFOX6 vs. FOLFOX6/Ct	Controlado	116	57 versus 29	26 versus 7 (R0)	Ye et al. J Clin Oncol 2013;31:1931-1938
FOLFIRI/Pt vs. FOLFOX4/Pt	Controlado	77	67 versus 74	59 versus 45	Abad et al. J Clin Oncol 2014; 32:5s. Abstr 3560

CAPOX: capecitabina/oxaliplatino. BV: bevacizumab. FOLFOX: 5 fluoruracilo/leucovorin/oxaliplatino. FOLFIRI: 5 Fluoruracilo/leucovorin/irinotecan. FOLFOXIRI: 5 fluoruracilo/leucovorin/oxaliplatino/irinotecan. IFLO: 5 fluoruracilo/leucovorin/oxaliplatino. Ct: cetuximab. Pt: panitumumab.

TABLA III  
TRATAMIENTOS/TÉCNICAS LOCALIZACIONALES Y/O ABLATIVOS

<i>Tratamiento/técnica</i>	<i>Comentario</i>
Cirugía	Abordaje con posibilidades de curación a 10 años, si R0
Radiofrecuencia / Crioterapia	Uso complementario a cirugía o como abordaje único en lesiones de <= 3 cm
SBRT y braquiterapia de altas dosis	Uso potencial en enfermedad oligometastásica pulmonar y/o hepática no susceptible de cirugía R0
Quimioembolización	Considerar en pacientes con enfermedad metastásica hepática no resecable en progresión a tratamientos estándar
Radioembolización	Considerar en pacientes con enfermedad metastásica hepática no resecable en progresión a tratamientos estándar
Cirugía citorrreductora y QT con hipertermia peritoneal	Valorar en pacientes con enfermedad metastásica limitada a peritoneo. Debe centralizarse en centros con experiencia en dicho procedimiento

#### PRIMERA LÍNEA

Se consideran opciones de QT adecuadas en primera línea de CCRm las compuestas por dobletes de oxaliplatino, FOLFOX y CAPOX o por dobletes con irinotecan, FOLFIRI. La triple combinación de citostáticos, FOLFOXIRI, incrementa la tasa de respuestas, con unas mayores tasas de toxicidad, pero su uso puede estar indicado en pacientes seleccionados.

La asociación de quimioterapia con BV, anticuerpo antiangiogénico (anti-VEGF), incrementa los datos de

eficacia de la QT en primera línea. No existe un marcador con valor predictivo de actividad definido para BV, siendo independientes sus resultados del estado mutacional de RAS. Los fármacos anti-EGFR (Ct y Pt) se asocian a un beneficio significativo en combinación con QT en pacientes con RASwt (12). No se recomienda la asociación de capecitabina y terapia anti-EGFR.

La asociación de FOLFOXIRI con BV incrementa de forma significativa la tasa de respuestas y la supervivencia global, que alcanza una mediana de 29,8 frente a

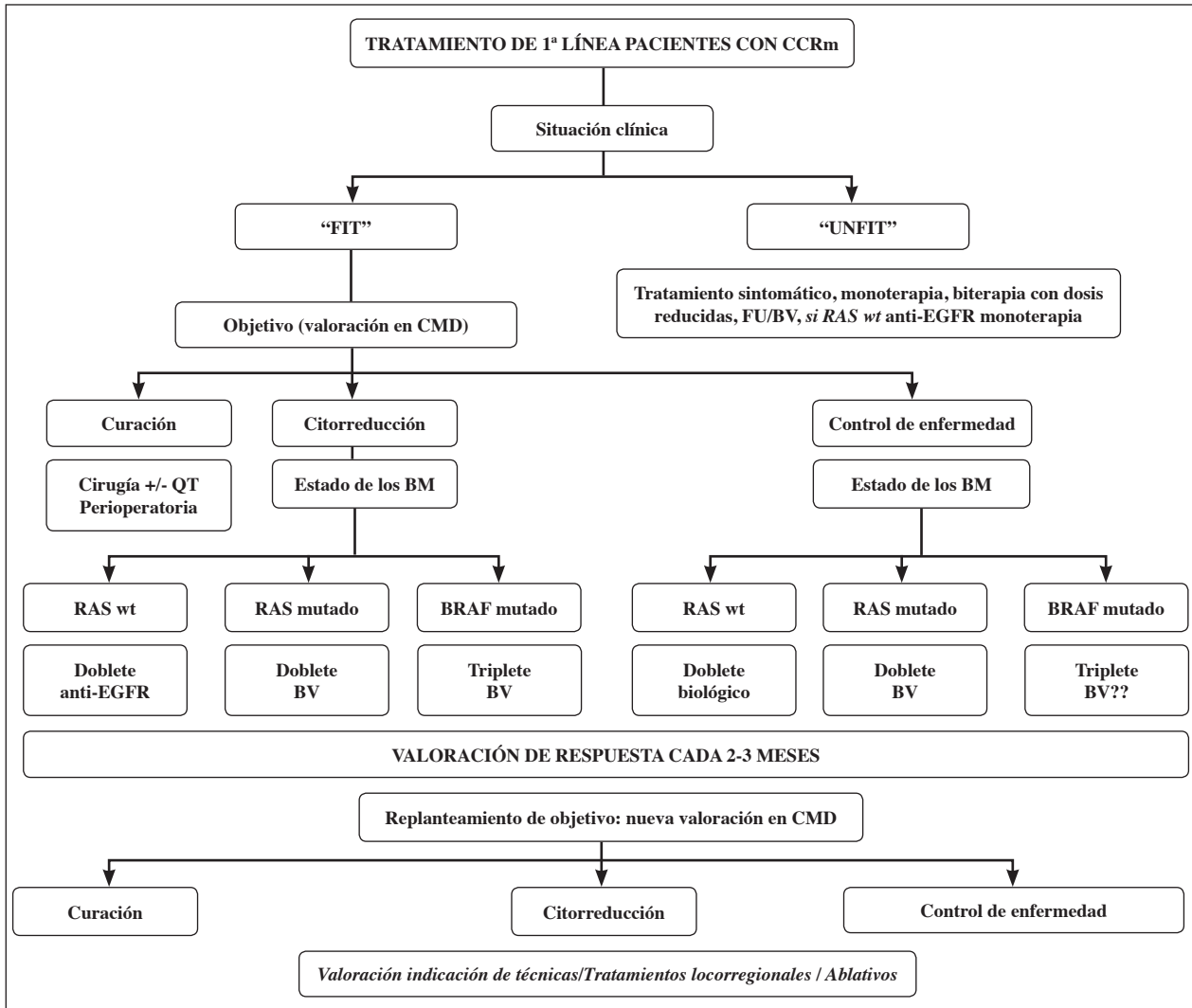


Fig. 1. Modificación de la presentación del Dr. Sobrero en el “XXIII Simposio Internacional del Grupo TTD” (Oviedo, 2015).

25,6 meses FOLFIRI/BV, siendo el beneficio significativo de eficacia independiente del estado mutado o nativo de RAS y BRAF (4).

En ausencia de contraindicación la primera línea de tratamiento debería asociar QT y terapia biológica (anti-VEGF o anti EGFR si RAS wt).

Siempre que sea posible la estrategia de tratamiento debe incluir el uso de todos los fármacos activos dentro del continuo del cuidado, tanto QT, (FU, irinotecan y oxaliplatino) como biológicos (anti-VEGF, y si RASwt, también anti-EGFR). En el momento actual no existe una evidencia inequívoca respecto a la superioridad de un biológico frente a otro en primera línea de tratamiento en pacientes RASwt (13).

La respuesta y el objetivo del tratamiento deben ser evaluados cada 2 meses en terapia de conversión y cada 2-3 meses si el objetivo es de citorreducción o control de enfermedad.

En pacientes en los que se consiga una estabilización de enfermedad o respuesta, que no permita cirugía R0, tras un periodo de inducción, otras alternativas deberían de evaluarse con el objetivo de disminuir la toxicidad acumulativa al tratamiento o incluso permitir intervalos libres del mismo. En este sentido, en pacientes con baja carga tumoral, las herramientas proporcionadas por técnicas ablativas o tratamientos locales (Tabla III) pueden contribuir a un control, en ocasiones prolongado, sin necesidad de mantener tratamiento QT+/- biológico activo.

En pacientes en los que la primera línea se base en combinaciones de oxaliplatino y BV (FOLFOX/BV o CAPOX/BV) con respuesta o estabilización a 6-8 ciclos de inducción, el mantenimiento con capecitabina/FU y BV puede ser adecuado, permitiendo la reintroducción del esquema de inducción a la progresión (14,15).

## SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento tras la primera línea, en pacientes con estado general mantenido y buena función orgánica, estará condicionado por el esquema previamente administrado.

Pacientes RASwt que reciben una primera línea con fármacos anti-EGFR (Ct o Pt), el uso de QT y terapia antiangiogénica podría ser una opción en segunda línea. FOLFOX más BV mejoró la supervivencia global frente a FOLFOX en este contexto, aunque los pacientes no habían recibido tratamiento anti-EGFR previo (16). En el estudio VELOUR solo un 6,7% de los pacientes habían recibido Ct o Pt en primera línea, pero sus resultados apoyan el uso de FOLFIRI/Aflibercept en segunda línea tras una pauta anterior basada en oxaliplatino (17).

En pacientes tratados con combinaciones basadas en oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX) y BV, el mantenimiento del bloqueo anti-VEGF es una alternativa eficaz, que soportan diferentes opciones. En algunos pacientes, el mantenimiento de BV combinado con FOLFIRI (18) sería una alternativa al uso de nuevos fármacos anti-VEGF, Aflibercept (17) o Ramucirumab (19), que con mecanismo de acción diferente y en combinación con FOLFIRI, también han demostrado un incremento de actividad significativa, frente a FOLFIRI en estudios randomizados. En pacientes tratados con FOLFIRI/BV en primera línea el mantenimiento del bloqueo antiangiogénico con FOLFOX/BV podría ser una alternativa en pacientes seleccionados (18).

En pacientes RASwt la asociación de Pt o Ct a FOLFIRI incrementa la tasa de respuestas y la supervivencia libre de progresión en segunda línea por lo que su uso debe ser considerado en ausencia de progresión previa a terapia anti-EGFR(20).

## TERCERA LÍNEA

En pacientes subsidiarios a tratamiento y RASwt, que no hubiesen sido tratados con anti-EGFR, tanto Ct como Pt puede ser considerada una opción (21). La asociación de Ct e irinotecán es más activa que Ct en monoterapia en pacientes refractarios a irinotecán. Regorafenib ha demostrado en dos estudios fase III un incremento significativo, sin detrimento en la calidad de vida, en pacientes con buen estado general ya tratados con todas las combinaciones de QT/biológico en indicación (22,23). La falta de un BM predictivo y datos de seguridad aconsejan una correcta selección clínica de los pacientes previo a su administración, con un control frecuente de toxicidad, sobre todo en los primeros ciclos.

La trifluridina/tipiracil (TAS 102) es una nueva opción en pacientes con progresión a todas las líneas previas disponibles (24).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pentheroudakis G, Cardoso F, Arnold D, Sessa C, Peters S, Horwich A, et al. The ESMO guideline strategy: an identity statement and reflections on improvement. *Ann Oncol.* 2015; 26(suppl 5):v1-7.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25(suppl 3):iii1-9.
3. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. 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(1):13-21.
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct; 16(13):1306-15.
5. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50(1):57-63.
6. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 72 (26): 2509-20.
7. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350-6.
8. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012; 17(10):1225-39.
9. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov; 14(12):1208-15.
10. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep; 15(10):1065-75.
11. Venook A, Niedzwiecki D LH 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 r. *J Clin Oncol.* 2014; 32(15 suppl):Abstract LBA 3.
12. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer.* 2012; 118(6):1523-32.
13. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 Nov; 16(11):52.
14. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers G-JM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CALRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015; 385(9980):1843-52.
15. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens C-C, et al. Maintenance strategies after

- first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (13):1355-69.
16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25(12):1539-44.
  17. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, 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.
  18. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jan; 14(1):29-37.
  19. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind. *Lancet Oncol.* 2015 May; 16(5):499-508.
  20. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hottko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(1):107-16.
  21. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus 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 May; 15(6):569-79.
  22. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26; 381(9863):303-12.
  23. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6):619-29.
  24. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14; 372(20):1909-19.



# Cáncer colorrectal: es RASwt, es anti-EGFR, pero ¿son todos iguales?

ISABEL SEVILLA GARCÍA

*Unidad de Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria y Hospital Regional. Málaga*

## INTRODUCCIÓN

En el tratamiento del adenocarcinoma colorrectal metastásico en el momento actual, es obligada la realización de mutaciones KRAS y NRAS, ya que estas mutaciones están asociadas a una resistencia a fármacos antiEGFR (1) y, en algunos estudios, a peor pronóstico.

La vía RAS-RAF-BRAF-MAPK controla la transcripción génica, proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, invasión y migración celular.

Las mutaciones de KRAS, NRAS, BRAF o PIK3CA dan lugar a una activación constitutiva de esta vía de señalización.

Los pacientes con all ras wild type muestran un aumento de supervivencia con tratamiento con antiEGFR asociado a quimioterapia (HR 0,77) y un aumento en la tasa de respuestas OR 1,46 respecto a tratamiento con quimioterapia-bevacizumab (2).

Sin embargo, aunque en el momento actual el tratamiento de los tumores ras wild type (45-50% de casos 40 % presentan mutación en exón 2 de kras y 10-15% en otras localizaciones) es similar, las investigaciones actuales apuntan a que existen distintos subgrupos, no totalmente caracterizados y que muchos pacientes wild type no se benefician de tratamiento con antiEGFR. Así, la monoterapia con antiEGFR en ras wild type produce una tasa de respuestas de un 13-17% con un control de enfermedad de un 51%. La caracterización más completa de estos tumores tiene potencial importancia pronóstica y predictiva. Hasta el momento ha sido difícil hacer estudios con otras alteraciones moleculares dada su baja prevalencia.

Existen distintas alteraciones genéticas dentro de las cuales las más estudiadas son las que se exponen a continuación.

## MUTACIONES DE BRAF

### MUTACIÓN V600

Es la más frecuente (>95% de las mutaciones de BRAF). Se considera mutuamente excluyente de mutaciones de RAS (son simultáneas en un 0,001%). Se observa en el 9% de los adenocarcinomas colorrectales metastásicos. Sin embargo, representaría aproximadamente el 20% de los pacientes con RAS wild type, luego es importante a la hora de tomar decisiones clínicas. La mutación V600 de BRAF se caracteriza por datos clínicos y patológicos típicos. Se suelen producir en mujeres mayores con adenocarcinomas mucinosos de colon derecho, con gran frecuencia de afectación ganglionar y peritoneal, con inestabilidad de microsatélites e hipermetilación. Son tumores muy agresivos con mal pronóstico y mediana de supervivencia de menos de un año. Existen datos conflictivos sobre su sensibilidad a antiEGFR (3). Esto se debe a su baja incidencia lo que da lugar a un bajo poder estadístico en los estudios randomizados. Un metaanálisis reciente de los estudios randomizados de tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico en distintas líneas incluye 463 pacientes con BRAF mutado (mutación V600 por PCR.) En este estudio el añadir tratamiento con antiEGFR no aumenta supervivencia frente a quimioterapia, quimioterapia con Bevacizumab o mejor tratamiento de soporte HR 0,91 p = 0,63. Tampoco en primera línea se observa mejoría de supervivencia HR 0,76 p = 0,13. Respecto a la supervivencia libre de progresión no se observa tampoco mejoría de forma global de todos los estudios (HR 0,88 p = 0,33) ni en primera línea (HR 0,86 p = 0,34). Tampoco se observa un aumento en la tasa de respuestas de forma global (RR 1,31 p = 0,25) ni en primera línea (p = 0,31) (4). En el metaanálisis de Therkildsen (5) las mutaciones de BRAF

V600 están ligadas a una menor tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia.

En este subgrupo son interesantes, aunque todavía prematuros, los datos del estudio fase II con FOLFOXIRI bevacizumab en este subgrupo de pacientes (6) y los datos del subgrupo con BRAF mutado del estudio TRIBE (7) en los que se muestra una alta tasa de respuestas, tiempo a la progresión y mejoría de supervivencia respecto a análisis de BRAF mutado en otros estudios randomizados.

En el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación V600 de BRAF la inhibición de BRAF con fármacos como vemurafenib da lugar a la activación retrógrada de EGFR lo que da lugar a resistencia a este fármaco. Por tanto, a diferencia del melanoma el uso de inhibidores de BRAF o en combinación con inhibidores de MEK tiene una actividad clínica limitada. Sin embargo, la combinación de inhibidores de BRAF con anticuerpos antiEGFR muestra resultados interesantes en estudios iniciales, así como la combinación de éstos con un inhibidor de MEK como Trametinib o combinaciones con irinotecan.

#### MUTACIONES BRAF CODONES 594 O 596 (8)

Las mutaciones de BRAF en estos codones son muy raras (<1% carcinoma colorrectal metastásico) y se pueden asociar a otras mutaciones de RAS. Se asocian sobre todo con tumores rectales, no mucinosos, sin inestabilidad de microsatélites y sin afectación peritoneal. En este pequeño estudio con 10 pacientes con esta mutación 4 pacientes fueron tratados con quimioterapia más antiEGFR con tres respuestas parciales.

#### MUTACIONES PI3KCA

Se puede asociar a otras mutaciones como RAS (47%) y BRAF (17%). Se producen sobre todo en los exones 9

y 20 con una frecuencia de 10-15% de colon metastásico. La mutación del exón 9 es la más frecuente (60-65% de casos). Estas mutaciones podrían disminuir la sensibilidad a antiEGFR (9). Según otros estudios, como el análisis del FIRE 3, las mutaciones de PIK3CA empeoran el pronóstico pero no disminuyen la eficacia de la combinación de Cetuximab –FOLFIRI. En algunos estudios es la mutación del exón 20 no asociada a mutación de KRAS la que confiere resistencia a antiEGFR. (10) Sin embargo, hay datos de que las mutaciones de PIK3CA no predicen respuesta a antiEGFR (11) Se ha visto que es importante la valoración de la vía molecular, no sólo de PIK3CA sino también de PTEN y otras mutaciones de esta vía, para realmente valorar la sensibilidad a antiEGFR según el estado de la vía PI3K/Akt/mTOR. En este sentido es muy interesante el ensayo VISNU 2 en el que se analiza la influencia de las mutaciones de PIK3CA y BRAF sobre la supervivencia libre de progresión y supervivencia en carcinoma colorrectal metastásico RAS wild type tratado con FOLFOX bevacizumab o FOLFOX cetuximab en primera línea.

En el metaanálisis de Therkildsen (5) las mutaciones de PIK3CA muestran una disminución de la tasa de respuestas, una disminución de SLP y una peor supervivencia. Cuando se analizan los datos por exón 9 y 20 los resultados no son estadísticamente significativos dado el tamaño de la muestra.

Se están investigando fármacos que actúen a nivel de estas mutaciones.

#### PTEN

Es un inhibidor de la activación de PIK3. Su pérdida de expresión se produce por mutación, pérdidas cromosómicas o hipermetilación del promotor. Se observa en un 19% de casos de adenocarcinoma colorrectal metastásico. Se puede asociar su pérdida con otras alteraciones

TABLA I  
ALTERACIONES MOLECULARES EN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO

Alteración	Frecuencia	Asociación	Efecto biológico
Mutación KRAS	40%	Excluyente con NRAS y BRAF	Posible peor pronóstico Resistencia a antiEGFR
Mutación NRAS	10%	Excluyente con KRAS y BRAF	Posible peor pronóstico Resistencia a antiEGFR
Mutación BRAF V600	9%	Excluyente con KRAS y NRAS	Peor pronóstico Posible resistencia a antiEGFR
Mutación PIK3CA	10-15%	Exón 9 se puede asociar a KRAS/NRAS/BRAF	Peor pronóstico?
Exón 9	65% de PIK3CA		Posible resistencia a antiEGFR
Exón 20	35% de PIK3CA	Exón 20 no se asocia	exón 20
Pérdida de expresión PTEN	19%	Se puede asociar a KRAS/BRAF/PIK3CA	Peor pronóstico? Resistencia a antiEGFR?

como la mutación de KRAS, BRAF o PIK3CA. La falta de expresión de PTEN por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes tratados con distintos esquemas con antiEGFR se ha asociado a peor pronóstico. Se ha asociado a resistencia a antiEGFR, aunque no todos los estudios coinciden. Esto podría tener relación con la técnica de IHQ utilizada, qué tipo de medida se utiliza y si se realiza el estudio en el tumor primario o la metástasis. Los pacientes con tumores KRAS wild type y pérdida de PTEN podrían en teoría beneficiarse de inhibidores de la vía de mTOR.

En el metaanálisis de Therkildsen (5) la pérdida de expresión de PTEN disminuye la tasa de respuestas y empeora la SLP y supervivencia.

Finalmente el estudio de De Roock W (9,11) muestra que los pacientes con la combinación de todo wild type (RAS, BRAF, PIK3CA) los cuales representan el 30% de los casos de adenocarcinoma colorrectal metastásico muestran los mejores resultados en cuanto a respuesta y supervivencia.

Existe gran concordancia en mutaciones RAS, BRAF y PIK3CA entre el primario y las metástasis no tratadas (>90%).

#### EPIREGULINA Y AMPHIREGULINA

Son dos ligandos de EGFR. La expresión aumentada de mRNA de éstas parecen estar asociadas a respuesta a antiEGFR en RAS wild type.

#### AMPLIFICACIÓN DE Her 2

Se observa en 3% de carcinoma colorrectal metastásico y parece estar asociado con resistencia a antiEGFR. Podrían responder a inhibidores de Her2.

#### FBXW7 (E3 UBIQUITIN PROTEIN LIGASA F BOX)

Se observa en un 5% de los casos. Es un complejo para la degradación de algunas proteínas celulares. Puede tener relación con la degradación de oncogenes. Podría estar asociado con la resistencia a antiEGFR.

#### SMAD4 POTENCIAL COMO RESISTENCIA A ANTI EGFR

Por tanto, podemos concluir que la caracterización molecular de los adenocarcinomas colorrectales metastásicos RAS wildtype nos seleccionara en un futuro la mejor terapia a seguir (con antiEGFR u otros fármacos) y nos dará mayor orientación pronóstica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, Mc Kinnon RA and Karapetis CS. Extended ras mutations and anti EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 26:13-21,2015.
2. Khattak MA, Martin H, Davidson A and Phillips M. Role of first line antiepidermal growth factor receptor therapy compared with anti vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer : A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(2):81-90.
3. Kirsten MM, Lange A, Prenzler A et al. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: A systematic Review and Assessment of Currently Available data. *Oncologist* 2014;19(11):1156-68.
4. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu 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(5):587-94.
5. Therkildsen Ch, Bergmann TS, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S and Nilbert M. The predictive value of kras, NRAS, BRAF, PIK3CA for antiEGFR treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014;53(7):852-64.
6. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:57-63.
7. Cremolini Ch, LOupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open label phase 3 TRIBE study. *Lancet oncol* 2015;16:1306-15.
8. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015;26:2092-2097.
9. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PI3KCA and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:594-603.
10. Lupini L, Bassi C, Micochova J et al. Prediction of response to antiEGFR antibody based therapies by multigene sequencing in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2015;15:808-.
11. 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(8):753-62.

# Medicina de precisión: evidencia terapéutica en cada tipo de paciente

JAVIER GALLEGO PLAZAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Alicante*

Por medicina de precisión entendemos el modelo de práctica médica que propone la personalización en la asistencia sanitaria, en la toma de decisiones, en los métodos, y en la selección de los medicamentos a medida del paciente de forma individualizada. El concepto de medicina de precisión, estrategias de prevención y tratamiento que tienen en cuenta la variabilidad individual, no es nuevo; sirva como ejemplo los grupos sanguíneos utilizados ya desde hace más de un siglo, así como el desarrollo previo de conceptos clásicos como el de la “medicina individualizada” o “medicina personalizada” formulados en la ambición de tratar al paciente y no a la enfermedad. Sin embargo, las perspectivas de aplicar este concepto de forma más amplia se han visto enormemente aumentadas por el desarrollo reciente de bases de datos de carácter biológico a gran escala (tales como el genoma humano), la disponibilidad de potentes métodos de caracterización de los pacientes (proteómica, metabolómica, genómica, diferentes estudios celulares, e incluso la tecnología móvil para la salud), y las herramientas informáticas que permiten el análisis de grandes series de datos. Pese a que el término “medicina personalizada” también se utiliza para transmitir esta idea, este término en ocasiones es malinterpretado al entenderse que implica que un único tratamiento puede ser diseñado para cada individuo. La medicina de precisión no implica literalmente la creación de medicamentos o dispositivos médicos que resulten únicos para un solo paciente, sino más bien la capacidad para clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieran en su susceptibilidad a una enfermedad determinada, en la biología y/o el pronóstico de esas enfermedades que puedan desarrollar, y en su respuesta a un tratamiento específico. Consecuentemente, el gran reto de la medicina de precisión será el convivir con la cada vez más refinada nosología de las enfermedades, así como el sostener el ritmo de los avances en un nuevo entorno para la investigación médica. Por el contrario,

las intervenciones para la prevención, el diagnóstico, o el tratamiento podrán, de este modo, concentrarse en aquellos que se beneficiarán de las mismas, ahorrando el gasto y evitando los efectos secundarios a los que no habrían obtenido beneficio alguno. La medicina de precisión, en resumen, es aquella orientada en base a las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas, y psicosociales que distinguen a un paciente concreto de otros con similar presentación clínica (1,2).

En el ámbito de la oncología, y más concretamente en el del cáncer colorrectal, el desarrollo de ensayos clínicos suele centrarse en grupos de pacientes seleccionados en base a las características fenotípicas de la enfermedad, y no ha sido hasta muy recientemente cuando se han comenzado a diseñar ensayos clínicos en los que la biología molecular actúa como herramienta directriz en la génesis de las poblaciones de pacientes a incluir. Por otra parte, el relativamente reciente abandono de la concepción del cáncer como ente aislado, impulsando el papel que el entorno más próximo a éste y el huésped en su conjunto tienen en su manifestación y evolución, ha culminado en diferentes líneas de investigación plasmada en múltiples ensayos clínicos con la expectativa de seguir avanzando en la medicina de precisión. Por último, muy infrecuentemente los estudios desarrollados consideran el agrupamiento de pacientes en base a otras características fenotípicas además de las propias de la neoplasia, y excepcionalmente consideran las características psicosociales como trascendentes en aras de la medicina de precisión. No debiéramos, sin embargo y conforme ha venido ocurriendo hasta ahora, volver a caer en el error de olvidar estos últimos aspectos en una era en la que el advenimiento de la biología molecular podría eclipsarlos. De igual manera, debiéramos esforzarnos por evitar que el sistema sanitario o la localización geográfica en la que se desarrolle la práctica clínica sea un actor principal en la medicina de precisión, condicionando el acceso

desigual a fármacos de eficacia demostrada e indicación aprobada (Fig. 1).

De lo anteriormente expuesto en referencia a los ensayos clínicos llevados a cabo en escenario del cáncer colorrectal avanzado podemos concluir que las evidencias terapéuticas actuales que nos permiten hablar de medicina de precisión para este tumor son limitadas, máxime si consideramos aquellas obtenidas en base a estudios en los que el análisis de las subpoblaciones seleccionadas tiene un carácter prospectivo. No obstante los logros alcanzados hasta ahora, algunos ya aplicados a la práctica clínica,

suponen un acicate sobre lo que el futuro nos puede deparar; y es que los resultados de algunos ensayos clínicos nos permiten considerar la estrategia terapéutica inicial para nuestros pacientes en lo que podríamos denominar la esfera de la incipiente medicina de precisión (3,4). Del mismo modo, el mayor conocimiento sobre el impacto que los tratamientos en sí mismos pudieran tener en el comportamiento evolutivo y en la plasticidad del tumor podría permitirnos avanzar en igual dirección (5) (Tabla I).

Finalmente, abarcando los conceptos de actualidad, medicina personalizada y tratamiento continuado del

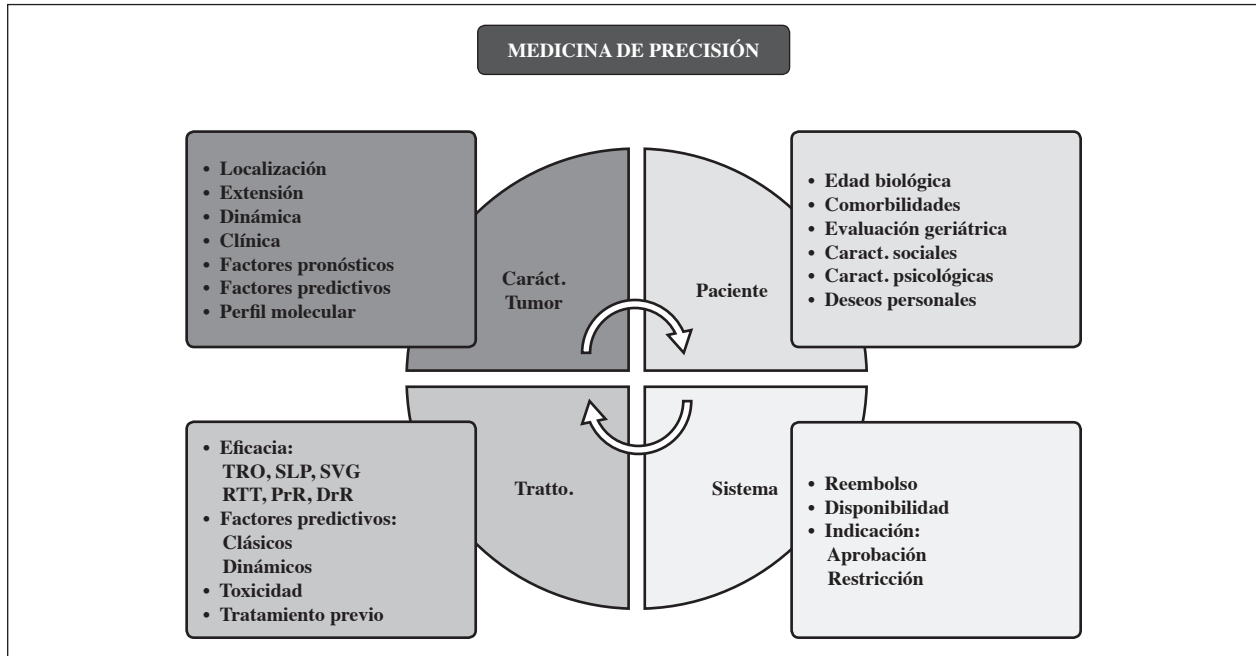


Fig. 1. Integrantes actuales de la medicina de precisión, resaltando aquellos elementos en los que participa la biología molecular.

TABLA I

MODELOS E HIPÓTESIS DE POTENCIAL PLASTICIDAD TUMORAL TRAS TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER COLORRECTAL EN TUMORES CON ESTADO DE RAS NATIVO (5)

<i>Inhibición inicial frente VEGF:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipoxia</li> <li>– Hiperactivación de la vía de EGFR/RAS/AKT               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia a terapias frente a EGFR</li> </ul> </li> <li>– Selección de clones más agresivos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión</li> <li>• Metástasis</li> </ul> </li> </ul>
<i>Terapia inicial frente a EGFR:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incremento de VEGF</li> <li>– Aumento de respuesta tumoral temprana y profundidad de respuesta               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor tasa de crecimiento</li> <li>• Menor población residual                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos génesis de resistencias</li> </ul> </li> <li>• Menor volumen tumoral                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor dependencia de VEGF</li> <li>- Sensibilidad a inhibición VEGF</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– Acción frente a células tumorales y no frente a estroma               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor eficacia de terapia frente a EGFR</li> </ul> </li> </ul>



cáncer, el creciente interés y estudio de la heterogeneidad, así como del comportamiento dinámico de los tumores nos debiera orientar sobre la mejor terapia más allá del tratamiento inicial de la enfermedad (6,7). A este respecto, la biopsia líquida se postula como la muestra ideal, por accesibilidad y representatividad, para la determinación seriada de los biomarcadores con potencial impacto en la planificación y selección de la estrategia terapéutica en las diferentes etapas del cáncer colorrectal (8).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372 (9): 793-795.
2. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*; 372 (23): 2229-2234.
3. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, et al. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: A systematic review and assessment of currently available data. *The Oncologist* 2014; 19: 1156-1168.
4. Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC – a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 607-619.
5. Weinberg ZA, Drakaki A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15 (8): 1205-1220.
6. Gerlinger M, Rowan A, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366 (10): 883-892.
7. Kuczynski E, Sargent DJ, Grothey A, et al. Drug rechallenge and treatment beyond progression – implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 571-587.
8. Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32 (6): 579-586.

## Regorafenib: 3.<sup>a</sup> línea en cáncer colorrectal metastásico

ANA LÓPEZ MUÑOZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Burgos. Burgos*

En la última década el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha mejorado sustancialmente, debido en gran parte a la disponibilidad de nuevos fármacos activos y a su adecuado uso en la estrategia de “continuum of care”.

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa que bloquea la actividad de varias proteínquinatas implicadas en la angiogénesis (VEGFR1,-2,-3, TIE2), oncogénesis (KIT, RET, RAF1, BRAF, y BRAFV600E), y en el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). Estudios preclínicos demostraron su actividad frente a una amplia gama de modelos tumorales, incluido cáncer colorrectal. Del mismo modo un estudio fase I avaló la eficacia de regorafenib en 38 pacientes con CCRm en progresión a varias líneas de tratamiento, con una tasa de control de enfermedad de un 74% (1). Estos prometedores resultados han acelerado su desarrollo clínico.

El ensayo *CORRECT* es un estudio fase III, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 114 centros de 16 países en América del Norte, Europa, Asia y Australia, que evalúa la seguridad y eficacia de regorafenib en pacientes con CCRm que han progresado a todas las terapias estándares (fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y Ac antiEGFR si KRAS nativo). Un total de 760 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir regorafenib (160 mg/día durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas) o placebo, junto con el mejor tratamiento de soporte. La supervivencia global (SG), primer objetivo del ensayo, mostró un incremento significativo a favor de regorafenib con un HR de 0.77 (95% CI 0.64-0.94,  $p = 0.0052$ ), y una mediana de supervivencia de 6.4 meses frente a 5 meses en la rama de placebo. Igualmente, regorafenib mostró un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a placebo, con un HR 0.49 (95% CI 0.42-0.58,  $p < 0.0001$ ), y unas medianas de 1.9 (IQR 1.6-3.9) y 1.7 meses (1.4-1.9), respectivamente. Respecto a la tasa de respuesta,

ningún paciente alcanzó respuesta completa, y sólo un 1% con Regorafenib frente a un 0,4% con placebo mostraron respuesta parcial. Más relevantes se mostraron los datos de estabilización de la enfermedad que fueron de un 41% para regorafenib frente a un 15% para placebo ( $p < 0.0001$ ). Los efectos adversos atribuibles al tratamiento, se produjeron en un 93% de los pacientes con regorafenib frente a un 61% con placebo; los grados 3-4 fueron de un 34% y un 14% respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes con grado 3 o superior fueron: reacción cutánea mano-pie, astenia, diarrea, HTA, y rash. Esta toxicidad más frecuente e intensa con regorafenib, no repercutió en la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EQ-5D) de los pacientes tratados con este fármaco (2).

Recientemente, un análisis retrospectivo y exploratorio del ensayo *CORRECT* en que se estudió el estado mutacional de KRAS, PIK3CA y BRAF, tanto en DNA de plasma como de tejido tumoral (BEAMing), mostró beneficio con regorafenib en todos los pacientes, independientemente del estado mutacional de KRAS y PIK3CA. Asimismo, se puso de manifiesto el valor pronóstico de los niveles basales de DNA circulante tumoral, con una peor supervivencia en los pacientes con niveles más elevados (3).

El ensayo *CONCUR* es un estudio fase III que analiza la eficacia y seguridad de regorafenib en población asiática con CCRm refractario a tratamiento. Un total de 204 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir regorafenib o placebo más el mejor tratamiento de soporte. En este ensayo, a diferencia del estudio *CORRECT*, se permitió la inclusión de pacientes que no habían recibido agentes biológicos en las líneas previas de tratamiento. La SG, objetivo principal del estudio, fue significativamente superior en la rama de regorafenib con un HR 0.55 (95% CI 0.40-0.77,  $p = 0.00016$ ), y una mediana de SG de 8.8 meses frente a 6.3 meses con placebo. La magnitud de este beneficio parece superior a la descrita en el estudio

CORRECT, especulándose como posible argumento, la diferencia en la exposición a agentes diana en líneas previas (60% de los pacientes en este ensayo habían recibido terapia frente a VEGF o EGFR, mientras que en el estudio CORRECT el 100% de los pacientes habían recibido al menos un fármaco biológico, y todos ellos habían recibido Bevacizumab con anterioridad). La SLP se mostró igualmente superior en el grupo de regorafenib respecto a placebo con un HR 0.31 (95%CI 0.22-0.44,  $p < 0.0001$ ), y medianas de SLP de 3.2 y 1.7 meses para cada uno de los grupos. Un 4% de los pacientes alcanzaron respuesta parcial con regorafenib, sin evidencia de respuesta en la rama placebo. De nuevo es la tasa de estabilización de enfermedad un parámetro destacado, con un 51% para regorafenib frente a un 7% para placebo ( $p < 0.0001$ ). Los efectos adversos en grado 3-4 se produjeron en un 54% de los pacientes con regorafenib frente a un 15% con placebo. Esta toxicidad superior en la rama con regorafenib no mostró repercusión en la calidad de vida (4).

En ESMO 2014 se presentaron los datos del estudio *REBECCA*, diseñado para valorar la seguridad y eficacia de regorafenib en pacientes con CCRm refractarios a tratamiento, dentro de la práctica clínica habitual. Las características de los pacientes incluidos en esta cohorte fueron comparables a las del estudio CORRECT, exceptuando un ECOG  $> 1$  en un 10% de los pacientes, y una dosis inicial de regorafenib  $< 160$  mg en un 18% de la población. A pesar de estas dos diferencias, los resultados alcanzados en términos de SG y SLP fueron equiparables a los del estudio CORRECT. Los pacientes que mostraron un mayor beneficio con regorafenib fueron aquellos que no presentaban metástasis hepáticas, tenían menos de 3 localizaciones metastásicas, el tiempo desde el diagnóstico era superior a 18 meses, tenían ECOG 0-1, y las dosis iniciales de regorafenib fueron de 120 mg o superiores (5).

El estudio fase 3b *CONSIGN*, evalúa el perfil de seguridad de regorafenib en pacientes con CCRm refractarios a tratamiento, dentro del programa de uso expandido. Un total de 2872 pacientes de 25 países fueron incluidos entre abril de 2012 y diciembre de 2013. Los efectos adversos registrados fueron consistentes con los mostrados en el estudio CORRECT, siendo los más frecuen-

tes en grado 3 o superior: astenia (18%), HTA (17%), reacción cutánea mano-pie (14%), hipofosfatemia (7%), diarrea (6%), elevación de Bi (13%), AST (7%) y ALT (6%). La mediana de SLP fue de 2.7 meses (6).

En conclusión, regorafenib es el primer inhibidor oral multiquinasa, que ha mostrado beneficio en términos de SG y SLP en pacientes con CCRm refractario a las terapias estándares, lo que ha supuesto su aprobación en este escenario, y está acreditado su uso dentro de las guías de práctica clínica NCCN y ESMO.

Para optimizar los resultados alcanzados con regorafenib, es importante la adecuada selección de los pacientes (ECOG 0-1), y una prevención y manejo precoz de los efectos adversos.

A pesar del interés en la identificación de factores predictivos, no disponemos en este momento de biomarcadores validados que permitan una mejor selección de los pacientes para el tratamiento con regorafenib, siendo objeto de investigación en la actualidad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1722-27.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312.
3. Taberero J, Lenz HJ, Siena S, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 937-48.
4. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:619-29.
5. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (PTS) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 25(Suppl 4):205-206.
6. Cutsem EV, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. Results from the large open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (abstract). *Ann Oncol* 2015; 26: LBA-05.

# Novedades en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado

JAVIER SASTRE VALERA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial y aunque la incidencia de los tumores distales está disminuyendo en los países occidentales, se está observando un incremento en la incidencia del adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica.

En la enfermedad avanzada, en los últimos años, se han producido muy escasos cambios terapéuticos que hayan llevado a un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes, especialmente en los tratamientos de primera línea. Los cambios más notables han llegado de la mano de los agentes biológicos, fundamentalmente para el tratamiento de segunda línea, lo que redundará en nuevas opciones terapéuticas que van a suponer un discreto incremento de la supervivencia global.

## TRATAMIENTOS ENSAYADOS EN 1.ª LÍNEA

La principal aportación de los fármacos biológicos en este campo se produjo ya hace 5 años con la publicación del estudio TOGA (1), para aquellos pacientes cuyos tumores sobre-expresan el receptor HER-2 (IHC 2+/3+ o FISH +). La adición de trastuzumab a la quimioterapia supuso un beneficio en supervivencia global (HR 0.74,  $p = 0.0048$ ), con incremento a su vez significativo tanto en la tasa de respuestas como en la supervivencia libre de progresión. Para este subgrupo, que representa aproximadamente un 18-22% de las neoplasias gástricas avanzadas, se puede alcanzar una mediana de supervivencia de 16 meses, nunca alcanzada previamente con quimioterapia sola.

En base a estos resultados, otros anti-HER-2 se han evaluado en 1ª línea de cáncer gástrico avanzado HER-

2+. Lapatinib es un inhibidor tirosina-quinasa de la actividad de HER-2, de administración oral. El estudio fase III LOGIC (2) randomizó 537 pacientes a recibir CapeOx con o sin lapatinib. Su objetivo principal de incrementar la supervivencia global no fue conseguido (HR 0.91,  $p = 0.73$ ) y la mediana de supervivencia global del grupo con quimioterapia más lapatinib quedó lejana a los 16 meses mostrada por el estudio TOGA (12.2 meses).

Otros inhibidores del HER-2 están en desarrollo como pertuzumab y TDM1. La combinación pertuzumab + trastuzumab + capecitabina/cisplatino ha obtenido resultados interesantes en un estudio fase II con 30 pacientes y está en marcha un ensayo fase III con dicha combinación (3).

Los resultados de los estudios que han añadido anticuerpos monoclonales anti-EGFR frente a quimioterapia sola han sido desalentadores. Ni Cetuximab (ensayo EXPAND) (4), ni panitumumab (ensayo REAL 3) (5) ni matuzumab (MATRIX) (6) han modificado la supervivencia de la quimioterapia sola como tratamientos de 1ª línea.

Los antiangiogénicos tampoco han conseguido modificar la eficacia de la quimioterapia sola en primera línea de tratamiento. Bevacizumab asociado a quimioterapia no mostró resultados positivos en el estudio AVAGAST (7). La mediana de supervivencia volvió a quedarse en 12.1 meses, sin diferencias significativas con la quimioterapia sola, aunque sí se consiguieron objetivos secundarios como una mejor SLP y tasa de respuestas. Sorafenib, inhibidor multikinasa con actividad fundamentalmente antiangiogénica, tampoco ha conseguido demostrar mejoría en la SLP en el estudio fase II randomizado STARGATE (8).

Otros anticuerpos como los inhibidores de la vía HGF/c-Met están en desarrollo en combinación con quimioterapia. Igualmente son interesantes los estudios preliminares con la terapia inmunológica con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab, estando en marcha un ensayo

fase III en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

#### TRATAMIENTOS ENSAYADOS EN 2.ª LÍNEA

Hasta fechas recientes, la quimioterapia en 2ª línea con agente único, bien irinotecan, paclitaxel o docetaxel se ha considerado el tratamiento estándar (9,10). Dos estudios recientes con el anticuerpo monoclonal antiangiogénico frente al VEGFR ramucirumab, han cambiado el estándar y ha supuesto una mejoría de la supervivencia para los pacientes refractarios a la combinación de platino y fluoropirimidinas. En el fase III REGARD se randomizaron 355 pacientes a una segunda línea de ramucirumab o placebo. Se consiguió una ventaja en la supervivencia significativa con un HR 0.80,  $p = 0.01$ , con incremento paralelo de la SLP y de la tasa de respuestas (11). La toxicidad fue aceptable sin un incremento de los eventos hemorrágicos. El beneficio se observó en todos los subgrupos analizados y se consiguió una significativa prolongación del tiempo hasta el deterioro definitivo del estado general del paciente. En el estudio RAINBOW, 665 pacientes fueron aleatorizados a recibir paclitaxel o paclitaxel + ramucirumab como segunda línea de tratamiento. Nuevamente se consiguió un incremento significativo de la supervivencia global con HR 0.80,  $p = 0.017$ , con una toxicidad aceptable y se propone por parte de los autores como un nuevo estándar de segunda línea de cáncer gástrico avanzado (12).

Otros fármacos biológicos no han obtenido los resultados esperados. El inhibidor de mTOR everolimus no consiguió demostrar beneficio en segunda línea en el estudio GRANITE-1, en el que 656 pacientes se aleatorizaron a everolimus o placebo. La mediana de supervivencia fue de 5.4 meses, sin diferencias con el placebo (13). Para los pacientes HER-2 +, el estudio TYTAN, comparando lapatinib + taxol vs Taxol no consiguió su objetivo principal de incremento de la supervivencia, aunque en el estudio de subgrupos sí se consiguió para los pacientes con HER2+ IHQ 3+ (14). Estos resultados podrían abrir la puerta a un potencial beneficio de este fármaco en segunda línea, pero sería preciso resultados de un nuevo estudio fase III en este subgrupo de pacientes para tener datos consistentes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
- Randolph J, Bang Y-J, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER-2 positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC). The TRIO-013/LOGIC Trial. *J Clin Oncol* 31,2013 (suppl; abstr LBA4001).
- Kang Y-K, Rha SY, Tassone P, et al. A phase II adose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER-2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2014,111:660-666.
- Lordick F, Kang YK, Chung H, et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study. *Lancet Oncol* 2013,14:490-499.
- Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophago-gastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013,14:481-489.
- Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II trial. *Ann Oncol* 2013,31:3935-3943.
- Ohtsu A, Shah M, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011,29:3968-3976.
- Kang Y, Lee KH, Shen L, et al. Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. *Ann Oncol* 2014,25 suppl 4 doi: 10.1093/annonc/mdu334.
- Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013,31:4438-4444.
- Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012,30:1513-1518.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong ChJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014,383:31-39.
- 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* 2014,15:1224-1235.
- Ohtsu A, Ajani J, Bai Y-X, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: Results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013, 31:3935-3043.
- Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2014,32:20139-2049.



# Cómo abordar al paciente frágil con cáncer de páncreas

TERESA MACARULLA MERCADÉ

*Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona*

El cáncer de páncreas representa un problema de salud importante a nivel mundial. A pesar de su baja incidencia, presenta una alta mortalidad, siendo la sexta causa de muerte por cáncer en Europa, y la cuarta en Estados Unidos. En Europa se diagnosticaron, en el año 2012, 103.800 nuevos casos de cáncer de páncreas, y 100.500 personas murieron por esta enfermedad en el mismo año.

La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados de un cáncer de páncreas es menor del 5%. Las causas de estas cifras tan desalentadoras son múltiples, destacando el hecho de que la enfermedad es asintomática en las fases iniciales y curables, y por ello solo un 20% de los pacientes se diagnosticarán en estadios potencialmente quirúrgicos. Así mismo, esta enfermedad no dispone de programas de *screening* que permitan el diagnóstico en fases tempranas. La segunda causa sería la agresividad del tumor y la rapidez en metastatizar hacia los órganos vecinos, y finalmente la falta de tratamientos sistémicos oncológicamente activos.

Desafortunadamente, las previsiones para el año 2020-2030 son desalentadoras para esta enfermedad, siendo la previsión en la próxima década en Estados Unidos que el cáncer de páncreas sea la segunda causa de muerte por cáncer.

Las estadísticas demuestran que entre un 80-90% de la población presentará enfermedad metastásica a lo largo de su evolución oncológica, siendo la mediana de supervivencia de 6-8 meses a pesar del tratamiento con quimioterapia.

Debido a la alta agresividad de este tumor, muchos son los pacientes que presentan una afectación del estado general en el momento del diagnóstico de las metástasis, siendo clasificados como índice de Karnofsky (IK) del

70% o menor o ECOG Performance status 2 o superior. Estos pacientes pueden mejorar su estado general con el tratamiento de soporte (control del dolor, astenia, anorexia y otros síntomas que pueden presentar). El tratamiento con quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia y también los síntomas relacionados con la enfermedad en de estos enfermos.

Desgraciadamente pocas son las opciones de tratamiento quimioterápico de las que disponemos en el momento actual para estos enfermos.

El tratamiento estándar ha sido la gemcitabina. En los últimos años dos nuevos esquemas han demostrado mejorar la supervivencia respecto a gemcitabina en monoterapia en el cáncer de páncreas. Es el caso de FOLFIRINOX y *nab*-paclitaxel en combinación con gemcitabina.

Desgraciadamente el esquema de FOLFIRINOX ha demostrado su eficacia a costa de un aumento no despreciable de la toxicidad. La población frágil definida como aquellos pacientes con un ECOG performance status de 2 o superior, no está representada en este estudio.

En el estudio MPAC se incluyeron pacientes con IK del 70%, definidos como ECOG 2, a pesar de que representan menos de un 10% de la población del estudio.

Esta es una población poco representada en los estudios clínicos que testan las nuevas drogas en el cáncer de páncreas.

Debemos hacer el esfuerzo para incluir a estos enfermos en estudios específicos, para tratarlos en el futuro con el tratamiento óptimo. Este ha sido el objetivo del estudio Fragance, que testa la viabilidad del tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina en la población con un cáncer de páncreas definida como frágil.

# Inhibición de la angiogénesis en tumores neuroendocrinos pancreáticos

JAUME CAPDEVILA CASTILLÓN

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

El manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNETs) avanzados ha sufrido una profunda modificación desde la llegada de las terapias dirigidas. En la actualidad, dos agentes antidiaria están aprobados para el tratamiento de los pNETs: everolimus y sunitinib. El racional molecular para llegar a la aprobación de ambos fármacos ha sido muy distinto. Los tumores neuroendocrinos se han asociado desde siempre con alteraciones de la vía mTOR, debido a los síndromes hereditarios que cursan con mutaciones en esta vía y que cursan con una incidencia de tumores neuroendocrinos más elevada. Este racional llevó al diseño de los estudios con everolimus para pacientes con tumores neuroendocrinos.

Sin embargo, la llegada de sunitinib como primer antiangiogénico que ha demostrado eficacia en pacientes con pNETs era realmente inevitable desde el principio del concepto de neoangiogénesis tumoral. Los estudios preclínicos iniciales de Douglas Hanahan para definir el concepto de neoangiogénesis tumoral y el proceso de “switch” angiogénico necesario para el desarrollo tumoral de describió en un modelo murino conocido como RIP1-Tag2, precisamente un insulinoma pancreático (1). Partiendo de este modelo, en 6 años se pasó de la preclínica a la demostración clínica en estudio fase III de que sunitinib era capaz de controlar el crecimiento tumoral en pacientes con pNETs (Fig. 1).

En resumen, sunitinib demostró en el estudio pivotal internacional fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que conseguía de forma significativa una reducción del riesgo de progresión tumoral en pacientes con pNETs del 58% (HR: 0.42,  $p < 0.001$ ) (2). Así mismo, en el mismo estudio se demostró con test de calidad de vida que sunitinib era capaz de controlar el crecimiento tumoral con un perfil de toxicidad que no interfería en las actividades de vida diaria. La disponibilidad de opciones terapéuticas en el momento que se llevó a cabo el estudio obligó a incluir a pacientes politrata-

dos que ayudan a interpretar algunos de los resultados del estudio, como la diferencia inicial en supervivencia global, que se compensó posteriormente por el entrecruzamiento de brazos, pero que refleja la efectividad del fármaco para el control tumoral y la reducción del riesgo de muerte (3). El estudio incluyó un 34% de pacientes tratados en primera línea de terapia sistémica. La experiencia en el estudio fase III y la falta de alternativas comparables en efectividad y seguridad han extendido el uso de sunitinib en primera línea en el manejo de pacientes con pNETs avanzados. Múltiples reportes en la literatura han demostrado la efectividad del fármaco en esta población de pacientes, y han ampliado la experiencia tanto en el manejo de la enfermedad como en el del fármaco, en una población de pacientes que en un porcentaje no despreciable recibirán tratamiento durante un periodo prolongado de tiempo, siendo necesario el manejo de la toxicidad a largo plazo (4).

No solo a nivel preclínico se ha demostrado que la neoangiogénesis en los tumores neuroendocrinos es esencial, si no que a nivel clínico, y desde la generalización de la tomografía computarizada, la imagen típica del tumor neuroendocrino es una lesión hipervascularizada, que capta contraste con rapidez y lo libera con la misma rapidez, siendo un comportamiento hipervascular típico del tumor neuroendocrino. Este hecho ha condicionado los criterios de respuesta a terapias antiangiogénicas, adoptando los criterios CHOI creados para los tumores GIST, en tumores neuroendocrinos tratados con antiangiogénicos. En este sentido, se han observado porcentajes de respuestas superiores utilizando criterios CHOI que criterios RECIST, correlacionándose mejor con la probabilidad de supervivencia y permitiendo una mejor selección de los pacientes candidatos a tratamiento antiangiogénico (5,6) (Fig. 1).

Existen más ejemplos de fármacos antiangiogénicos (sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvati-

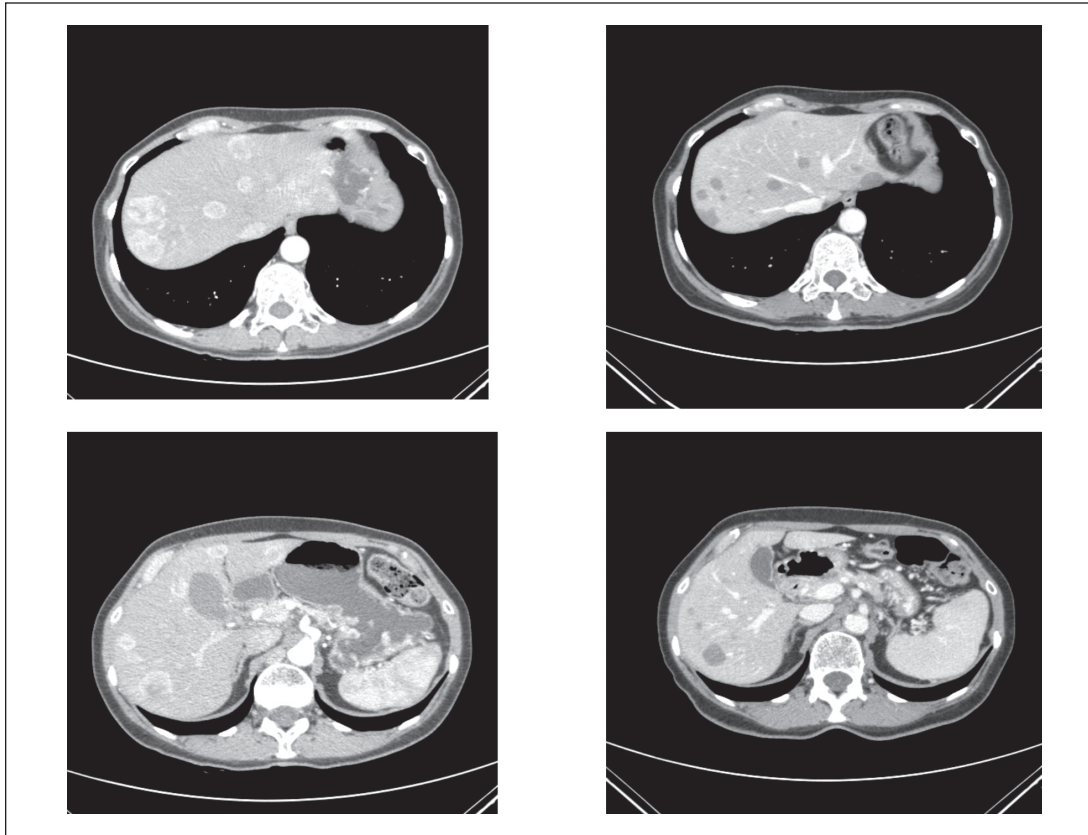


Fig. 1. Ejemplo de respuesta radiológica por criterios RECIST y CHOI en un paciente afecto de tumor neuroendocrino pancreático avanzado tratado con sunitinib en primera línea.

nib...) que han demostrado actividad en distintos estudios fase II en tumores neuroendocrinos confirmando que la aproximación terapéutica de la inhibición de la angiogénesis es de un elevado interés. El futuro se centrará en

estudiar los mecanismos de resistencia a los inhibidores de la angiogénesis en tumores neuroendocrinos y como revertir esta resistencia para poder diseñar estrategias secuenciales de tratamiento (Tabla I).

TABLA I

DESARROLLO DE SUNITINIB EN TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Preclinical	2005-2007	– In the RIP-Tag transgenic mouse model of pancreatic islet cell carcinoma, sunitinib (7): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced tumour burden and increased survival</li> <li>• Reduced endothelial cell population (VEGFR inhibition)</li> <li>• Reduced pericyte coverage (PDGFR inhibition)</li> </ul>
Phase I	2006	– A study of sunitinib in solid tumours including 4 patients with non-pancreatic NET (8), induced 1 confirmed partial response and 1 stable disease
Phase II	2008	– An open-label, multicentre study of sunitinib (50 mg/day on Schedule 4/2) in 66 patients with advanced pancreatic NET (9) yielded 16.7% partial response, 56.1% stable disease $\geq$ 6 months and median time to progression of 7.7 months
Phase III	2011	– A phase III, randomised, double-blind trial of sunitinib vs. placebo in patients with progressive, well-differentiated pancreatic NET yielded longer PFS (11.4 vs. 5.5 months), OS (HR 0.409) and greater response rate (9.3% vs. 0%) (2)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan D. Transgenic mice as probes into complex systems. *Science* 1989;246:1265-75.
2. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
3. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012;17:1108-13.
4. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997;112:335-47.
5. Faivre S, Ronot M, Dreyer C, et al. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: the experience of sunitinib. *Target Oncol* 2012;7:127-33.
6. De Dosso S, Grande E, Barriuso J, Castellano D, Taberero J, Capdevila J. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32:465-77.
7. Pietras K, Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose "chemo-switch" regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:939-52.
8. 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.
9. Kulke MH, Lenz H-J, Meropol NJ, et al. Activity of Sunitinib in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-10.







# MANTENERSE ACTIVO IMPORTA

SEE THE  
DIFFERENCE



Al diagnóstico de CPRCm\*, **inicia con Zytiga®**  
y dales a tus pacientes **MÁS TIEMPO PARA LA VIDA**



## Zytiga®

acetato de abiraterona

Tiempo para la vida

\*En pacientes 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

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

PHES/ZYT/0116/0004 fecha de revisión enero 2016

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF **Johnson & Johnson**