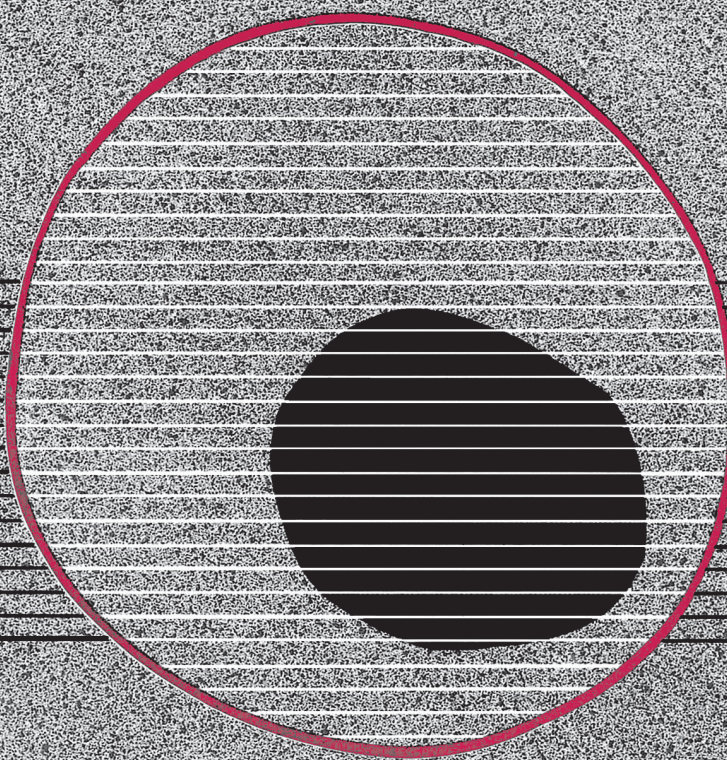


revisiones en

CANCER

XIV SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 26, SUPL. I, 2012



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

© Copyright 2012. ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

<http://www.grupoaran.com>



Perspectivas futuras de la incorporación de marcadores de respuesta y mecanismos de resistencia en la práctica clínica diaria

P. MAROTO REY

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

El carcinoma de células renales (CCR) es un blanco idóneo para fármacos con actividad antiangiogénica: en el 75% de los tumores esporádicos se identifica una mutación en el gen de von Hippel Lindau que sabemos que se asocia a una hiperexpresión de la vía de HIF que condiciona a su vez un aumento de genes relacionados con la angiogénesis, por ejemplo VEGF. Podríamos agrupar los tratamientos sistémicos disponibles para en fármacos con actividad predominante sobre la vía del HIF (Factor inducible por la Hipoxia) –principalmente con efecto antiangiogénico– y fármacos con actividad predominante sobre la vía de mTOR (también con actividad antiangiogénica pero principalmente con un efecto antiproliferativo).

Si las bases fisiopatológicas parecen sencillas, mutación de un gen, hiperexpresión condicionada de un segundo gen, aumento de actividad antiangiogénica y fármacos que son activos bloqueando esta vía ¿no podrían identificarse factores predictores de respuesta sobre alguno de los agentes implicados en esta hipótesis fundamentada? En un trabajo presentado por investigadores de Memorial, aquellos tumores que expresaban HIF tuvieron una mayor probabilidad de respuesta a Sunitinib y una mejor supervivencia, confirmando en cierta manera esta línea de investigación (1). Desafortunadamente, el desarrollo posterior de esta línea de investigación se ha visto truncado a consecuencia de dificultades imprevistas, si bien lógicas dentro del concepto de heterogeneidad de los tumores sólidos. Así, sabemos por ejemplo que existen subpoblaciones de HIF y de vHL, que pueden activarse “by pass” que aún estamos empezando a conocer y que existen otros factores independientes de la respuesta que condicionan la actividad de los fármacos, por ejemplo factores farmacodinámicos.

A lo largo de la charla intentaremos resumir las diferentes líneas de investigación y explicar conceptos que ayuden a comprender la heterogeneidad de la neoplasia y a entender la variabilidad de las respuestas observadas.

FACTORES PREDICTIVOS

Básicamente podremos clasificar los factores predictivos en estáticos, aquellos que en teoría no varían a lo largo del tratamiento, y dinámicos, aquellos que durante el tratamiento podrían servir para orientar si es o no eficaz (2).

FACTORES PREDICTIVOS ESTÁTICOS

En este apartado se encuadrarían aquellos factores previos al inicio del tratamiento: genómica, epigenética, análisis de expresión (por ejemplo de vHL, HIF, VEGF). El problema es que los tumores no son algo estático y que incluso puede haber una disociación entre lo que ocurre en la metástasis y lo que ocurre en el tumor primario. Dentro de los factores predictivos estáticos cabe mencionar los SNPs, *short nuclear polymorphism*, mínimas variaciones de nucleótidos que probablemente proporcionen algún tipo de ventaja adaptativa y que explican variaciones desde en la toxicidad de algunos fármacos hasta en la respuesta a los mismos (por tanto con aplicabilidad tanto al huésped como al tumor) (3).

FACTORES PREDICTIVOS DINÁMICOS

Factores predictivos dinámicos moleculares

Aquí encuadraríamos factores que, una vez iniciado el tratamiento, serían útiles para definir si es o no activo o predecir el momento en que deja de serlo. Por ejemplo, la determinación de células tumorales circulantes, determinación de células endoteliales circulantes, proteómica, microRNAs, etc.

FACTORES PREDICTIVOS DINÁMICOS DE RESPUESTA

Aquí encuadraríamos factores que permitan analizar de manera precoz la posible respuesta, por ejemplo análisis de la vascularización tumoral por doppler, análisis de la actividad metabólica del tumor por PET, etc.

FACTORES PREDICTIVOS DINÁMICOS CLÍNICOS

Aquí se encontraría el desarrollo de ciertas toxicidades que se han asociado con respuesta o no al tratamiento, por ejemplo hipertensión (4), hipotiroidismo (5), o desarrollo del síndrome mano/pie (6).

CONCLUSIONES

Disponemos de múltiples factores predictivos que nos ofrecen un cuadro más real de lo que ocurre durante el tratamiento del CCR con fármacos antiangiogénicos, si bien todos ellos están aún pendientes de validación.

La individualización del tratamiento y la optimización del mismo pasa por saber qué pacientes van a responder, quiénes están respondiendo y quiénes dejan de responder con la mayor especificidad posible, objetivo hoy difícil, pero no imposible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel PH. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma. ASCO Annual Meeting. 2008.
2. Jain. Nat Rev Clin Oncol 2009.
3. Xu CF, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. J Clin Oncol 2011; 29:2557-64.
4. Rixe O. Diastolic blood pressure and pharmacokinetics as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer. ASCO Annual meeting. 2009.
5. Schmidinger M, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? Cancer 2011; 117:534-44.
6. Michaelson MD, et al. Hand-Foot Syndrome as a Potential Biomarker of Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib. (abstract) American Society of Clinical Oncology-Genito-Urinary oncology 2011.

revisiones en

CANCER

“TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2012”

SUMARIO

VOL. 25

Supl. 1

Avanzando hacia un control integral del cáncer renal

Perspectivas futuras de la incorporación de marcadores de respuesta y mecanismos de resistencia en la práctica clínica diaria

P. Maroto Rey

1

Desafíos presentes y futuros en la individualización del tratamiento del cáncer renal avanzado

J. Puente Vázquez

3

Tratando el tumor y también al paciente

Nuevos enfoques en el diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: documento de consenso

Y. Escobar Álvarez

5

Effentora®: nuevas evidencias en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico

J. A. Virizuela Echaburu

8

Revisión de la situación actual del cáncer de mama metastásico

E. Ciruelos

11

Actualización en la emesis post-quimioterapia: aplicación práctica de las guías clínicas

Nuevas perspectivas en el tratamiento del SIADH

R. de las Peñas Bataller

13

Papel de las antraciclinas liposomales en el tratamiento del cáncer de ovario

A. Poveda, I. Romero

16

<i>Personalizando la eficacia y la eficiencia</i>	
Tratamiento anti-EGFR en el cáncer de cabeza y cuello: un estándar dentro de una decisión multidisciplinaria A. Rueda Domínguez	18
Importancia del análisis de costes C. Belda Iniesta	20
<i>Nuevos progresos terapéuticos en cáncer de mama</i>	
Nuevos avances con <i>nab</i> -paclitaxel en cáncer de mama metastásico J. A. García Sáenz, C. Bueno Muíño	22
Nuevas estrategias en el abordaje del cáncer de mama metastásico: papel de la vía mTOR. El estudio Bolero E. Ciruelos	24
Eribulina: una nueva opción en el tratamiento del cáncer de mama avanzado C. A. Rodríguez Sánchez, R. Vidal Tocino	26
<i>Biotechnología aplicada al tratamiento del cáncer</i>	
Revisión del tratamiento de la toxicidad hematológica en la práctica clínica Y. Plata Fernández, M. Lomas Garrido, M. Fernández Navarro, C. de la Torre Cabrera, P. Sánchez Rovira	31
Cambios de estándares en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico E. Grande	34
<i>Avances en el tratamiento del cáncer de pulmón</i>	
Importancia clínica de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) M. Provencio, A. Sánchez	36
<i>Nuevos progresos terapéuticos en tumores digestivos</i>	
Nuevos paradigmas en el cáncer de páncreas. Abraxane: nab-paclitaxel C. Guillén-Ponce, A. Carrato Mena	39
Nuevos antiangiogénicos en cáncer de colon metastásico: Aflibercept T. Macarulla, J. Tabernero	41
Nuevas alternativas en el tratamiento del cáncer de colon avanzado. El ejemplo del estudio fase II TOMOX vs. FOLFOX C. Grávalos	43
Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: papel de la vía mTOR R. Salazar	48
Papel de los inhibidores de la tirosina-kinasa en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos E. Grande Pulido	50
<i>Avances terapéuticos en cáncer de mama y ovario</i>	
Papel de los antiangiogénicos en cáncer de mama E. Martínez de Dueñas	52
Papel de los antiangiogénicos en el cáncer de ovario A. Casado Herráez, J. Zugazagoitia, P. Gajate Borau	56

Cáncer de mama metastásico HER2+ J. Albanell Mestre	62
<i>Novedades en cáncer colorrectal, pulmón y tumores cutáneos</i>	
Papel de los antiangiogénicos en el cáncer de pulmón J. Puente Vázquez	64
Estudio EURTAC: tratamiento de primera línea en pacientes con EGFR mutado con Erlotinib J. de Castro Carreño	67
Nuevas fronteras moleculares en los tumores cutáneos: Hedgehog y BRAF L. de la Cruz Merino, J. J. Ríos Martín, D. Moreno Ramírez	69
<i>Cáncer de próstata: nuevas perspectivas en el tratamiento hormonoterápico</i>	
Bases biológicas de las hormono-resistencia en el cáncer de próstata J. García-Foncillas López	72
Flujo del paciente y el continuo en el tratamiento del cáncer de próstata J. Carles Galcerán	74
Papel de la inhibición de la síntesis de andrógenos: nuevas posibilidades terapéuticas M. A. Climent Durán	77
<i>Avances terapéuticos en el tratamiento de los tumores sólidos</i>	
Melanoma: tratamiento adyuvante con interferón y cumplimiento terapéutico E. Espinosa Arranz	79
Inmunoterapia en el melanoma diseminado A. Berrocal Jaime	81
Los fármacos de origen marino en el tratamiento de los sarcomas J. Martínez Trufero	83
Tumores cerebrales: situación actual P. Pérez Segura	85
Nuevos avances en el tratamiento con heparina: semuloparina A. J. Muñoz Martín	88
<i>Nuevos logros en el tratamiento de los tumores genito-urinarios</i>	
Vinflunina en el tratamiento del cáncer urotelial de vejija J. García Mata, O. Fernández Calvo, M. A. Alonso Bermejo	91
Pazopanib, experiencia clínica en el abordaje de 1ª línea de cáncer renal: nuevas posibilidades y beneficios J. A. Arranz Arijá	93
<i>Biomarcadores en cáncer de pulmón</i>	
Maximización del diagnóstico biológico en cáncer de pulmón M. Salido Galeote	95
Cómo mejorar la respuesta de los TKIs en pacientes con mutación EGFR+ R. García Campelo, N. Fernández Núñez	97
Importancia de la determinación de ALK para pacientes con CPNCP E. Carcereny Costa	99

Desafíos presentes y futuros en la individualización del tratamiento del cáncer renal avanzado

J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de riñón ha sido considerado durante décadas una neoplasia de no alta incidencia, cuyo tratamiento quirúrgico era la única forma eficaz de controlar la evolución fatal de los pacientes. Representa el 3% de todos los tumores, siendo el carcinoma de células claras el más frecuente (60 al 70%). Es aproximadamente dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y la edad media de incidencia corresponde a la década de los 60. Se estima, además, que es responsable de la muerte de 95.000 personas al año en el mundo. El hallazgo incidental u ocasional de los tumores renales en pacientes asintomáticos ha pasado a ser de un 13% en la década de los setenta a un 60% en los noventa, lo cual ha permitido que la supervivencia global de esta patología a 5 años se sitúe cerca del 60% (1). En España, en el año 2002 fallecieron 1.470 pacientes por cáncer renal, lo que constituye el 1,5% de la mortalidad oncológica (2).

El tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) se ha modificado en gran medida en los últimos años. Generalmente, los pacientes en estadios I y II son buenos candidatos para cirugía, que es una opción terapéutica curativa en muchos de los casos. Lamentablemente, hasta un 30% de los pacientes con CCR presenta enfermedad avanzada (estadio IV) en el momento del diagnóstico y un 20-30% con la enfermedad inicialmente localizada experimenta recidiva tras la nefrectomía. La administración clásica con interferón y/o interleuquina 2 logró resultados poco esperanzadores (con tasas de respuesta inferiores al 15%) y con una relación beneficio/toxicidad no siempre adecuada, de manera que se han ido investigando otras terapias que mejorasen la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en

gran parte de los esporádicos. Las evidencias que sustentan el uso de terapia anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) provienen de varias fuentes. En los años 90 se describió el papel de la proteína VHL (von Piel-Lindau) en el control del factor inducible por hipoxia alfa (HIF) en condiciones de normoxia además de la inducción de VEGF, TGF-alfa (factor de crecimiento transformante) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) por parte del HIF- α . Cuando hay una mutación o delección del gen de VHL (como ocurre en un 70% de los casos de cáncer renal de células claras) se acumula HIF- α y, en consecuencia, se liberan factores proangiogénicos (VEGF), incluso en condiciones de normoxia, además de TGF- α y PDGF que estimulan el crecimiento de forma autocrina (3).

En los últimos años hemos asistido a la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal. Todos estos agentes han sido estudiados en profundidad demostrando una importante actividad y beneficio clínico, así como una buena relación eficacia/toxicidad en los pacientes que los reciben. Estos fármacos antidiaria pueden agruparse en dos familias: aquellos que actúan sobre la vía mTOR (temsirolimus y everolimus) y los que actúan sobre la vía HIF/VEGF (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib).

Es bien conocido que las poblaciones de pacientes incluidas en los diferentes estudios son superponibles (excepción hecha con temsirolimus), de manera que la utilización práctica de los diferentes fármacos en una indicación concreta vendrá dado por diferencias en toxicidad, si bien en los últimos años hemos asistido a la publicación de estudios que intentan definir poblaciones "más selectivas", buscando factores predictivos de eficacia o toxicidad, o haciendo hincapié en situaciones clínicas especiales (pacientes cardiopatas, ancianos, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jayson M, Saunders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:203-5.
2. Santos Arrontes D, de Castro Barbosa F, Valer López-Fando MP, et al. Carcinoma renal de células claras. Análisis de incidencia y supervivencia en un área sanitaria de 90.000 habitantes. *Arch Esp Urol* 2006;59:233-7.
3. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028-43.

Nuevos enfoques en el diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: documento de consenso

Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

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

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones de consenso sobre dolor irruptivo oncológico (DIO) se han establecido a partir de una metodología de grupo de trabajo en la que han estado implicados especialistas relacionados con su diagnóstico y tratamiento (Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Unidades del Dolor y Cuidados Paliativos); su finalidad es ofrecer un punto de partida común en el manejo de un síntoma que todavía es poco conocido y expresar una naturaleza dinámica, abierta a posteriores mejoras introducidas con la intención de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica.

Cada una de las afirmaciones y recomendaciones se ha clasificado según las categorías del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) en grados de recomendación de la A a la D; todas las conclusiones del trabajo han mostrado tener un grado D, lo cual implica una gran necesidad de investigación de calidad y ensayos clínicos en DIO.

El documento se ha dividido en varios bloques:

1. Conceptos generales sobre el DIO.
2. Diagnóstico del DIO.
3. Tratamiento del DIO.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE DIO

En este apartado destaca la definición de dolor de base estabilizado como “aquel dolor crónico que presenta el paciente cuya intensidad no varía en las últimas 48 horas ni precisa una variación en la dosis de analgésico para controlarlo en el mismo periodo” y la definición específica del grupo para DIO como “una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad que sufre el paciente cuando este presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides”.

Respecto a la clasificación del DIO, se aborda desde tres aspectos: etiológico, fisiopatológico y según sus factores desencadenantes.

Respecto a la etiología, cabe destacar que aunque el propio tumor es la causa más frecuente, los tratamientos aplicados también pueden causar DIO y también deben considerarse otros procesos simultáneos al tumor.

La clasificación fisiopatológica es la misma que la del dolor crónico, es decir, el DIO puede ser nociceptivo (subdividido a su vez en somático y visceral), neuropático y mixto (componente somático y neuropático).

Es interesante considerar la clasificación según los factores desencadenantes, pues permite distinguir el DIO incidental (relacionado con un factor desencadenante) del DIO idiopático, cuyo desencadenante no es conocido.

A su vez, el DIO incidental puede clasificarse en:

- Volitivo (desencadenado por actos voluntarios como caminar o masticar).
- Involuntario (desencadenado por actos involuntarios como toser).
- procedimantal (desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos).

El dolor conocido como “por fallo de fin de dosis de los analgésicos” ha quedado excluido del concepto de DIO.

Dentro de los aspectos conceptuales, es también imprescindible conocer las características clínicas del DIO a fin de identificarlo. Se considera que se trata de un dolor de rápida instauración (media de 3 a 5 minutos), corta duración (media de 15 a 30 minutos), intensidad elevada y con un número de episodios diarios que, como media, oscila entre 1 y 4.

DIAGNÓSTICO DEL DIO

La anamnesis, la exploración física y las eventuales pruebas complementarias son la clave del diagnóstico. La anamnesis debe ser dirigida y encaminada a esta-

blecer un diagnóstico diferencial del dolor. En este sentido, se recomienda el uso del algoritmo de Davies como instrumento sencillo y de gran utilidad. Por supuesto, toda la información debe quedar registrada en la historia clínica del paciente y se considera de utilidad que él mismo pueda hacer un registro de los episodios de DIO para facilitar la información al médico.

TRATAMIENTO DEL DIO

El tratamiento analgésico del DIO es específico (no sustituye al tratamiento del dolor basal) y se basa en los opioides, los cuales se deben prescribir a todos los pacientes como complemento al tratamiento opioide utilizado para controlar el dolor basal; es decir, que el paciente que vaya a iniciar un tratamiento para el DIO debe ser tolerante a opioides, para evitar sobredosis y toxicidades.

Es importante recordar que la base del tratamiento del dolor neuropático no son los opioides sino, fundamentalmente, los antidepresivos y los anticomiciales, a las dosis y pautas adecuadas y que, para cualquier tipo de DIO pueden ser útiles las medidas coanalgésicas y coadyuvantes –farmacológicas o no–.

También es destacable la recomendación de tratar precozmente el DIO, en cuanto se manifieste y la constatación de que un mal manejo del DIO supone un aumento del consumo de recursos sanitarios y, también, un motivo de insatisfacción global del paciente respecto a su tratamiento el cual puede ser, en otros aspectos, óptimo.

De forma tradicional, se ha dispuesto de tres tipos de opioides para el tratamiento del dolor oncológico:

–*Long Acting Opioids* (LAO): Formulaciones de opioides de liberación controlada (normalmente administrados por vía oral o transdérmica, si bien hay otras) con una duración del efecto analgésico de 8 a 72 horas y un lento inicio de acción.

–*Short Acting Opioids* (SAO): Formulaciones de opioides de liberación normal o rápida (normalmente administrados por vía oral, si bien hay otras) con una duración del efecto analgésico de 4 a 6 horas y un inicio de acción a los 30-40 minutos.

–*Rapid Onset Opioids* (ROO): Formulaciones de opioides de liberación inmediata (p. ej. las formulaciones de fentanilo) con una duración de efecto analgésico de 1 a 2 horas y un inicio de acción a los 3-15 minutos. Normalmente se administran por vía transmucosa (oral o nasal).

Los SAOs han sido los fármacos más usados en el DIO pero sus características no se ajustan correctamente a las del DIO, demasiado rápido y breve para ser controlado por fármacos que tardan 30 minutos en establecer la analgesia y cuyo efecto dura 4 horas, de las cuales la mitad o más son innecesarias.

Es por ello que en este documento se considera que los ROOs basados en el fentanilo son los fármacos idóneos, pues cumplen una serie de características:

ser analgésicos potentes, tener un inicio de acción rápido (10 minutos o menos), una corta duración del efecto (2 horas o menos), unos mínimos efectos secundarios y una fácil administración (cómoda, no invasiva y autoadministrable) y su uso resulta independiente de cuál sea el opioide mayor utilizado para controlar el dolor basal.

Los SAOs pueden ser útiles en la prevención del DIO de tipo incidental volitivo o procedimental, pues estos dolores pueden anticiparse y evitarse mediante la administración del fármaco 30 minutos antes de su esperable aparición, pero el DIO incidental involuntario y el idiópático son de aparición impredecible y su manejo idóneo es con ROOs.

Es imprescindible recordar que los ROOs basados en fentanilo deben ser siempre titulados en cada paciente, pues no hay equivalencias de dosis con los opioides usados para el dolor basal o con posibles SAOs usados previamente para el DIO; la titulación supone empezar con la dosis menor eficaz e ir ascendiendo hasta lograr le analgesia correcta con la menos toxicidad.

El dolor es un síntoma cambiante y evolutivo, por lo tanto, su tratamiento debe ser dinámico; es preciso realizar un seguimiento del paciente durante la fase de titulación del fármaco y se recomienda una primera evaluación antes de las 72 horas de iniciado el tratamiento.

No debe olvidarse el importante papel de la educación sanitaria del paciente y su entorno a fin de mentalizarles en el uso precoz de la analgesia, el conocimiento de la titulación y la prevención y control de los efectos adversos.

Por último, se sugiere la utilidad de un posible seguimiento telefónico de los pacientes con DIO y la necesidad de que los equipos de atención primaria se impliquen en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
2. Bennett D, Burton AW, Fishman S. Consensus Panel Recommendations for the Assessment and Management of Breakthrough Pain part 1 Assessment. P&T®. May 2005. Vol. 30 No. 5.
3. Davies AN, Vriens J, Kennett A, et al. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage*.2008; 35 (4): 406-411.
4. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45-52.
5. Bennett D, Burton AW, Fishman S. Consensus Panel Recommendations for the Assessment and Management of Breakthrough Pain part 2 Assessment. P&T®. May 2005. Vol. 30 No. 5.
6. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-8.
7. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.

8. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94:832-9.
9. Mercadante S. The use of rapid on set opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Critical Reviews in Oncology. Hematology*; 2011.
10. Kleeberg UR, Filbet M, Zeppetella G. Review Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Cancer Pain: Why Titrate. *Pain Pract* 2011;11(2):185-90.
11. Porta-Sales J. Breakthrough cancer pain and current treatment options. *Eur J Pain Suppl* 2010;4:181-5.
12. *European Journal of Palliative Care* 2010; 17 (3); Sponsored Supplement .
13. Grape S, Schug S, Lauer S, et al. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010;70(1):57-72.
14. G. Zeppetella. *Successful Management of Breakthrough Cancer Pain*. London. Evolving Medicine Ltd. 2010.
15. Porta-Sales J, et al. *MedClin(Barc)* 2010;135(6):280-5.
16. Lavery DM Davies A. Assessment. In: Davies A, editor. *Cancer-related breakthrough pain*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 23-30.

Effentora®: nuevas evidencias en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico

J. A. VIRIZUELA ECHABURU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

El dolor irruptivo constituye una exacerbación transitoria del dolor que a menudo ocurre sobre un dolor crónico de base, relativamente estable y frecuentemente controlado. Habitualmente el dolor irruptivo oncológico tiene una presentación brusca, de corta duración y, frecuentemente, impredecible. Este trastorno alcanza una intensidad máxima en 3-5 minutos. Se trata habitualmente de un dolor moderado a grave y puede durar una mediana de 30 minutos. Se produce en cualquier lugar y situación y puede manifestarse varias veces al día (1-4)

El tratamiento requiere el empleo de fármacos de inicio rápido, gran potencia, duración limitada, comodidad de uso y buen perfil de seguridad.

El opioide ideal debe ser sencillo de administrar, tiempo de eficacia lo más corto posible entre la administración y la consecución de concentraciones plasmáticas con efecto terapéutico, corta duración de efecto y no debe producir excesivos efectos adversos.

Existe una amplia gama de analgésicos opioides disponibles para hacer frente al dolor irruptivo, aunque no todos ellos se asocian con los mismos resultados, por el diferente mecanismo de acción.

FENTANILO

El fentanilo es el fármaco más adecuado para el dolor irruptivo, con independencia del opioide mayor utilizado para controlar el dolor basal. Las formulaciones transmucosas de fentanilo tienen un inicio prácticamente inmediato de su efecto analgésico (a los 5-10 minutos después de su administración) y este se mantiene durante 30-60 minutos. La biodisponibilidad también resulta más beneficiosa en el caso de la formulación transmucosa de fentanilo en comparación con morfina.

Es un fármaco altamente lipofílico que es ionizado con un pH fisiológico y rápidamente absorbido, mientras que la morfina es hidrofílica y su absorción es mucho más lenta.

El fentanilo es el opioide de referencia en el tratamiento del dolor oncológico, aunque su forma oral tiene una biodisponibilidad deficitaria, no alcanzando el 30%, debido al efecto del primer paso hepático y en la pared intestinal. Para superar este problema, y poder emplearse como opioide de acción rápida, se desarrolló una forma de administración por vía transmucosa oral, siendo la primera formulación diseñada específicamente para el tratamiento del dolor irruptivo citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT), Actiq®.

La mucosa oral permite una rápida absorción, por la gran superficie, la alta vascularidad y permeabilidad, ayudando a un rápido inicio de la acción del fármaco. Además, la absorción a través de la mucosa oral evita el metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal y el hígado, mejorando la biodisponibilidad. Su modo de administración resulta cómodo y fácil de usar. Al ser un fármaco lipofílico, permite una rápida absorción a través de la mucosa oral a través de la vía 'transcelular' altamente eficiente. Por otra parte, el hecho de poder administrarlo utilizando un plan de titulación permite conseguir la dosis analgésica óptima de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

La biodisponibilidad total de Actiq® se eleva hasta el 50%, y la dosis total administrada es realmente absorbida por vía bucal en unos 15 minutos el 22% y el 25% adicional se absorbe lentamente por vía gastrointestinal tras ser ingerido, siendo muy útil para el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente con cáncer.

EFFENTORA®

Recientemente se ha comercializado un comprimido bucal de fentanilo (Effentora®), utilizando para ello una moderna tecnología (OraVescent), que le hace tener una rápida absorción del fármaco a través de la mucosa oral. Con esta formulación, el 48% del fentanilo es realmente absorbido en la mucosa oral y un 17% adicional se absorbe a través del intestino, proporcionando una bio-

disponibilidad total del 65% y un inicio de efecto analgésico más corto. El comprimido se debe situar entre el maxilar superior y la encía, por encima de un molar. La principal diferencia de esta nueva formulación, es la incorporación de la tecnología OraVescent que consigue un inicio de acción muy rápido. Esta nueva tecnología que incorpora Effentora® se asocia con una mayor rapidez para alcanzar la concentración máxima (Tmax más corto), una Cmax mayor en términos absolutos así como una mayor área bajo la curva (AUC). Por otro lado, se ha observado que las concentraciones plasmáticas de Effentora® alcanzan el 80% del pico plasmático en los primeros 25 minutos tras la administración, un efecto precoz que se traduce en una rápida analgesia en los pacientes.

Este comportamiento farmacocinético tiene implicaciones directas en la biodisponibilidad del fármaco, ya que se consigue aumentarla en comparación con la formulación clásica de fentanilo oral transmucosa. La absorción bucal pasa del 22 al 48%, la absorción gastrointestinal de Effentora® se queda en un 17 vs. un 25% con CFOT y, en definitiva, la biodisponibilidad absoluta pasa del 47 al 65%.

El estudio de Darwish ha comparado la biodisponibilidad absoluta y relativa de Effentora® y CFOT, determinando que las diferencias fundamentales en la biodisponibilidad de ambas presentaciones (65 vs. 47%) se debían sobre todo a la mayor proporción de fentanilo absorbido en la mucosa bucal.

Los incrementos de dosis de Effentora® (100, 200, 400, 600, 800 microgramos) presentan correlaciones prácticamente lineales en los parámetros farmacocinéticos, por lo que el aumento de la dosis proporciona exposiciones predecibles del fármaco, con un claro efecto lineal de la dosis.

El desarrollo clínico de Effentora® como tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer se ha fundamentado en dos ensayos aleatorizados, doble ciego frente a placebo, en los que se ha evaluado su eficacia a corto plazo (Portenoy, Slatkin). Además se ha llevado a cabo un ensayo clínico abierto, de seguridad a largo plazo (Weinstein).

Tomando en conjunto los dos estudios de eficacia se reclutaron 248 pacientes, de los que 164 pasaron finalmente a la fase de estudio doble ciego y 143 lo completaron. Los enfermos recibían como tratamiento del dolor crónico basal diversos opioides. La mayor parte de los pacientes titularon en dosis de 400 microgramos o superiores.

En el estudio de Portenoy se confirma que la administración de Effentora® es mucho más eficaz que placebo en el control de los episodios de dolor irruptivo, con una mediana de la suma de las diferentes intensidades de dolor de 3,0 vs. 1,8, ($p < 0,0001$).

Las evidencias se repiten en el estudio de Slatkin, en el que se trataron un total de 493 episodios con Effentora® y 223 con placebo. En este caso, se evidencia una mejoría significativa en la mediana de diferencias en puntuación de dolor. Un hallazgo de interés fue que el beneficio terapéutico frente a placebo fue significativo ya a los 10 minutos de la administración

del fármaco ($p < 0,0001$), manteniéndose estas diferencias altamente significativas durante todo el periodo de evaluación hasta las 2 horas. En los dos trabajos, las puntuaciones en TOTPAR (suma las puntuaciones de dolor en todos los tiempos analizados) fueron mejores en los pacientes tratados con Effentora®. Además, una proporción significativa de pacientes que recibieron el fármaco obtuvieron un alivio/mejoría significativa de la intensidad del dolor ($\geq 33\%$ o, incluso, $\geq 50\%$), incluso desde los primeros minutos de tratamiento. Otro hecho destacable es que un 53% de los pacientes mostraron preferencia por Effentora®, respecto a su medicación de rescate previa.

No se documentan en estos ensayos clínicos efectos adversos inesperados asociados al tratamiento con Effentora® y la mayor parte de estos efectos adversos declarados fueron leves o moderados como náuseas, vómitos, estreñimiento y astenia.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Para tratar de corroborar este buen perfil de seguridad, y obtener también información sobre su tolerabilidad a largo plazo (12 meses), se llevó a cabo un estudio abierto fase IV, liderado por Weinstein, en el que participaron un total de 197 pacientes que habían completado algunos de los dos ensayos previos o que fueron incluidos nuevos. El rango de dosis más empleado por los pacientes se sitúa entre los 100 y los 400 microgramos. El perfil de efectos adversos fue similar al observado en los dos ensayos clínicos de eficacia. El mareo es el principal efecto adverso referido por los pacientes durante el ajuste de dosis. En el análisis de satisfacción, y en condiciones de práctica clínica, se determinó que hasta un 88% de los pacientes preferían este tipo de formulación en comparación con su medicación previa para controlar el dolor irruptivo. Esto era tanto en lo que respecta al tiempo que transcurre hasta el inicio del alivio del dolor (95 vs. 5%), facilidad de administración (66 vs. 34%) y comodidad de uso (68 vs. 32%). En este estudio hasta un 75% de los pacientes reportan un alivio de dolor suficiente antes de los 10 minutos post-administración, tasa que se eleva hasta el 89% cuando el tiempo se prolonga hasta los 15 minutos. El 89% de los pacientes alcanzan una dosis efectiva del fármaco en tan sólo 2 pasos de titulación (incluso en menos). La administración de Effentora®, además, es considerado generalmente como sencillo. Hasta un 75% de los pacientes lo califican como un tratamiento fácil o muy fácil de utilizar.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aunque la forma de administración recomendada de Effentora® es introducirlo en la boca, entre la mejilla y la encía, también se puede administrar sublingualmente. Incluso, se ha comprobado que, con independencia del tiempo de disolución del comprimido

(sea mayor o inferior), no varían los parámetros farmacocinéticos registrándose unos idénticos índices de C_{max}, T_{max}, AUC, etc.

También se ha evaluado si la presencia o no de mucositis en los pacientes puede ser una variable que altere la eficacia del fármaco. En un estudio de Darwish se evidencia que en presencia de mucositis leve-moderada (grado I-II) no se altera la farmacocinética de Effentora®. No se recomienda su uso en pacientes oncológicos con mucositis grave.

Se ha comprobado que, con independencia del tiempo de disolución del comprimido, no varían los parámetros farmacocinéticos.

TITULACIÓN

Respecto a la titulación de la dosis de Effentora® es necesaria el consenso establece la recomendación de emplear 100 microgramos en el primer episodio de dolor irruptivo. Si se consigue el alivio del mismo en un periodo de 30 minutos, se deberá emplear la misma dosis para hacer frente a un segundo episodio; por el contrario, si no se alivian suficientemente los síntomas, se debe tomar un comprimido adicional de 100 microgramos, debiendo tratarse directamente el próximo episodio de dolor irruptivo con 200 microgramos. Este esquema de titulación se reproduce sucesivamente hasta encontrar la dosis adecuada, de manera que una no respuesta/alivio a las dosis de 200 microgramos indicará la necesidad de administrar nuevamente una dosis de 200 microgramos, pautando ya 400 microgramos en el siguiente episodio. La mayor parte de los pacientes encuentra la dosis estable entre los 200 y 400 microgramos.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que Effentora® constituye una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos con dolor crónico tratados con opioides de acción prolongada. Proporciona un alivio temprano del dolor irruptivo y con una duración adecuada. Su perfil farmacocinético es favorable cuando se compara con otras formulaciones de fentanilo. Es eficaz en administración bucal o sublingual, y puede administrarse en pacientes con mucositis leve y su eficacia es independiente del tiempo de disolución del comprimido.

BIBLIOGRAFIA

1. Cherny NI. Eur J Cáncer 2001;37(Supl. 7):S265-78.
2. R. Payne. Oxford Text Book of Palliative Medicine. 3rd ed. 2004. p. 288.
3. Breakthrough Pain Survey. Harris Interactive Inc. Dec 14, 2009. Released by the American Pain Foundation Feb 4, 2009.
4. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part II-management. Pharm Ther 2005;30:354-61.
5. Zeppetella G. Clinical Oncology 2011;1-6.
6. Davies AN, et al. European Journal of Pain 2009;13:331-8.
7. Streisand JB, et al. Anesthesiology 1991;75:223-9.
8. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, et al. Journal of Clinical Pharmacology 2007;47(3):343-50.
9. Davies A, et al. Cancer-related breakthrough pain. Oxford University Press. Oxford, UK, 2006.
10. Porta-Sales J, et al. Med clin 2010;135(6):280-5.
11. Portenoy RK, et al. Clin J Pain 2006;22:805-11.
12. Slatkin NE, et al. J Support Oncol 2007;5:327-34.
13. Weinstein SM, et al. Cancer 2009;115:2571-9.
14. Darwish M, Kirby M, Jiang JG, et al. Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 µg in healthy subjects. Clin Drug Invest 2008;28:1-7.

Revisión de la situación actual del cáncer de mama metastásico

E. CIRUELOS

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

El cáncer de mama constituye la patología tumoral más frecuente en mujeres en Occidente. Teniendo en cuenta su elevada incidencia y reducción de la tasa de mortalidad en un 2-3% anual, la prevalencia de este tumor es creciente en nuestro medio. Aproximadamente un 8-10% de los pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico se presentan con metástasis, y un 30% adicional de los pacientes diagnosticados en estadios precoces las desarrollan en el curso del tiempo. Es por ello que la importancia clínica y social de esta patología sea creciente y que exista una imperiosa necesidad de mejorar las técnicas diagnósticas y terapéuticas en este grupo de pacientes.

La individualización terapéutica basada en datos precedentes del paciente o del tumor es fundamental en el manejo del paciente con cáncer de mama y metástasis. De este modo, en caso de tumores de fenotipo luminal, progresión lenta, y buena respuesta previa a tratamientos hormonales, la terapia de elección consistirá en un inhibidor de aromataasa no esteroideo (anastrozol o letrozol), o bien fulvestrant a dosis altas. En el otro extremo, pacientes con tumores de fenotipo triple negativo habrán de ser tratados con quimioterapia (con o sin nuevos fármacos, a ser posible en estudio clínico) y pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 con fármacos anti-HER2 en combinación con otras terapias.

Respecto al tratamiento con quimioterapia, en los últimos años se han desarrollado múltiples estudios en monoterapia o combinaciones que han ofrecido resultados de eficacia variables, aunque por lo general no se han mejorado los últimos resultados obtenidos en la presente década (tasas de respuestas en torno al 40-60% con intervalos libres de progresión de alrededor de 9 meses). Es por ello que el uso de quimioterapia en cáncer de mama avanzado haya de ser individualizado, según la situación del paciente e incluso sus preferencias personales.

Entre los fármacos quimioterápicos más activos en cáncer de mama se encuentran las antraciclinas y los taxanos, de eficacia similar en términos de respuestas y

tiempo a la progresión. En diferentes estudios se ha explorado la administración concurrente o secuencial de ambos, obteniendo similares resultados de eficacia a largo plazo (supervivencia global).

El empleo de antraciclinas en cáncer de mama ha sido debatido en los últimos años, fundamentalmente en el contexto adyuvante. Por otro lado, no existe por el momento ningún marcador válido predictivo de respuesta que ayude a seleccionar los pacientes que más se beneficien del mismo. Es por ello que se ha de recomendar su uso, en ausencia de contraindicación, por su elevada actividad en esta patología. La limitación fundamental del empleo de estos fármacos es la dosis acumulativa que previamente haya recibido el paciente, debido al riesgo de toxicidad cardíaca que se relaciona estrechamente con ella. El diseño de nuevas formulaciones de adriamicina, como la encapsulación en liposomas, ha llevado a la posibilidad de su empleo en pacientes que ya han recibido previamente este fármaco, sin detrimento en la eficacia ni riesgo de toxicidad cardíaca acumulativa (lo que permite su uso durante el tiempo que se crea necesario).

También es de destacar la aparición en la clínica de nuevos fármacos antimicrotúbulo, como taxanos de diferente formulación o como fármacos con diferente mecanismo de acción, que han mejorado los resultados previamente conseguidos con los taxanos convencionales. También es de destacar la combinación de estos fármacos con agentes biológicos, fundamentalmente antiangiogénicos, que han conseguido mejorar la eficacia de la quimioterapia sola en varios estudios en distintas líneas de tratamiento.

Estas nuevas formulaciones de antraciclinas y de taxanos, los nuevos antiangiogénicos, así como el uso de nuevas quimioterapias orales (capecitabina, vinorelbina) o intravenosas (gemcitabina, derivados del platino) en combinación, han abierto el abanico de posibilidades en el tratamiento con quimioterapia en cáncer de mama metastásico. Cabe ahora el esfuerzo en mejorar la investigación en factores predictivos de respuesta que

ayuden a seleccionar de una forma óptima el tratamiento más adecuado para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fossati R, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 2008;16:3439.
2. Cortes J, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase III open label randomised study. *Lancet* 2011;377:914.
3. Miller KD, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *NEJM* 2007;357:2666.
4. O'Shaughnessy J, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple negative breast cancer. *NEJM* 2011;364:205.
5. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *NEJM* 2001;344:783.
6. Chan S, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared to epirubicin plus cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1527.
7. Gradishar WJ, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611.

Nuevas perspectivas en el tratamiento del SIADH

R. DE LAS PEÑAS BATALLER

Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) fue reportado por vez primera en 1957 por WB Schwartz y cols, al describir dos casos de hiponatremia no explicables debidas a pérdida urinaria de sodio. Posteriormente, Bartter y Schwartz publicaron los criterios definitorios de SIADH: a) hiponatremia con Na sérico menor de 130 mEq/l; b) Osmolaridad plasmática inferior a 275 mOsm/kg; c) osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática; d) ausencia de evidencia clínica de depleción de volumen; e) función renal y adrenal normales; y f) función tiroidea normal. Aunque el SIADH se ha relacionado con diversas situaciones clínicas, como trastornos del SNC y pulmonares, también puede aparecer como síndrome paraneoplásico asociado a múltiples neoplasias: linfoma de Hodgkin, cáncer de próstata, vejiga, córtex adrenal, páncreas, duodeno, cabeza y cuello, mesotelioma, sarcoma, timoma, tumores cerebrales y, sobre todo, en carcinoma bronquial de células pequeñas (1,2). También puede ser secundario a la toma de ciertos fármacos como diuréticos tiazídicos, sulfonilureas y citostáticos como la vincristina, cisplatino, ciclofosfamida, vinblastina y melfalán.

El diagnóstico del SIADH, por lo tanto, se basa en el diagnóstico biológico: existencia de una hiponatremia significativa –por definición inferior a 130 mEq/L– e hipotónica –osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg–. Sin embargo, la hiponatremia es una situación muy frecuente en los pacientes hospitalizados –entre un 6 y un 15% en el momento del ingreso y un 5% adicional durante el mismo–, por lo que es preciso diferenciar entre los tres tipos de hiponatremia hipotónica en función del volumen de líquido extracelular –hipervolemia, euvolemia o hipovolemia–. La hiponatremia hipotónica por SIADH pertenece al subgrupo de hiponatremia con euvolemia (Tabla I).

Los principales signos y síntomas de la hiponatremia se deben a la disfunción del sistema nervioso central por el paso de agua desde el espacio intravascular al interior de las células cerebrales con el consiguiente edema

TABLA I
CAUSAS DE HIPONATREMIA HIPOTÓNICA

Hipovolemica	Euvolemica	Hipervolemica
<i>Pérdida renal de sodio:</i> <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento diurético• Insuficiencia mineral-corticoide• Nefropatía pierde-sal• Bicarbonaturia• Glucosuria• Cetonuria	<i>SIADH:</i> <ul style="list-style-type: none">• Neoplasias (pulmonar, mediastínica y extratorácica)• Enfermedades neurológicas (tumores, trastornos inflamatorios, enfermedades degenerativas, hemorragias, traumatismos, psicosis aguda)• Fármacos (nicotina, anti-depresivos, antipsicóticos, opioides, AINE, agentes alquilantes• Infecciones pulmonares (insuficiencia respiratoria aguda, EPOC, ventilación asistida• VIH/SIDA• Ejercicio extenuante <i>Otros:</i> <ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidismo• Insuficiencia glucocorticoide• Disminución de secreción renal de solutos (potomanía, dieta hipoproteica)	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia cardíaca avanzada• Cirrosis hepática• Síndrome nefrótico• Fallo renal agudo/crónico
<i>Pérdida extrarrenal de sodio:</i> <ul style="list-style-type: none">• Vómitos• Diarrea• Hemorragia• Pérdida al tercer espacio por obstrucción intestinal, peritonitis, pancreatitis, trauma muscular o quemaduras• Hipersudoración durante ejercicio		

cerebral. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática pues los procesos adaptativos se producen lentamente. En casos agudos y graves, los síntomas se manifiestan en plazo inferior a 48 horas. La presentación clínica más típica asocia cefalea, náuseas, vómitos, calambres musculares, trastornos del nivel de conciencia, irritabilidad o desorientación. En casos severos se

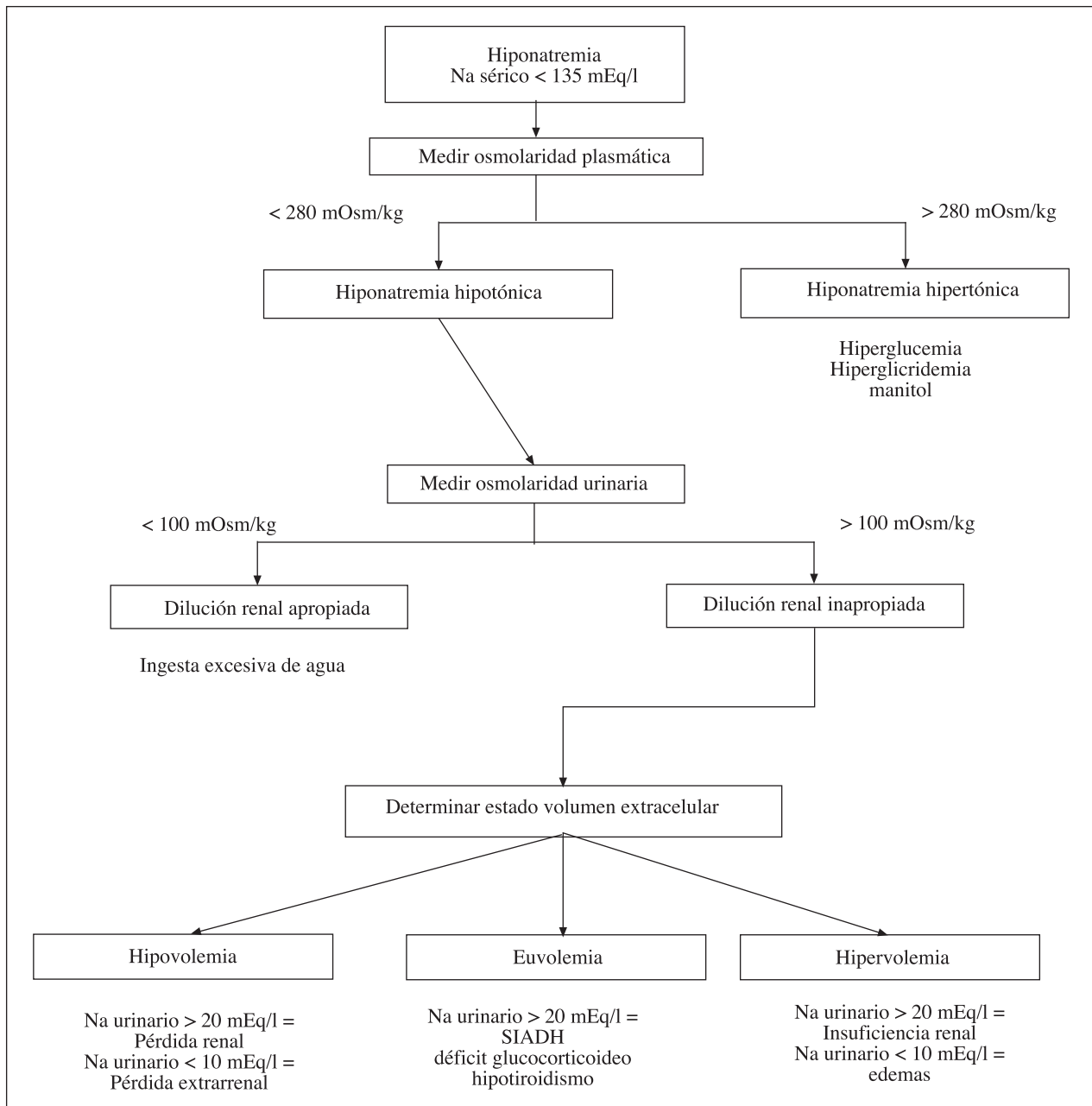


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia,

puede desencadenar un coma con crisis convulsivas e incluso la muerte por herniación cerebral y parada respiratoria. La detección y corrección de la hiponatremia en la fase inicial puede prevenir la evolución de los síntomas hacia situaciones irreversibles (3).

Una vez confirmado el diagnóstico de hiponatremia euvolémica por SIADH (Fig. 1) (4), el tratamiento clásico de la hiponatremia paraneoplásica es el tratamiento del tumor, aunque en muchos casos, la respuesta a dicho tratamiento no se sigue de forma paralela a la mejoría de los trastornos biológicos. Clásicamente, la restricción hídrica ha sido el tratamiento médico de soporte de elección, aunque con resultados muy dispares y, en todo caso, de corta

duración. Actualmente el tolvaptan se ha constituido en el fármaco esencial para el manejo de la hiponatremia sintomática, entre las cuales se encuentra la hiponatremia secundaria a SIADH. Cuando la hiponatremia se acompaña de hipoosmolaridad, se produce una secreción de arginina-vasopresina que actúa a nivel del receptor V2 en los túbulos colectores renales con el objetivo de promover la resorción de agua libre. Tolvaptan es un nuevo agente, activo por vía oral, antagonista de los receptores V2 de la arginina-vasopresina que induce la excreción de agua libre y está indicado siempre que la hiponatremia sea euvolémica -como en el SIADH- o hipervolémica (p.e.: hiponatremia de la cirrosis o de la insuficiencia cardíaca).

Su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios tanto en pacientes con hiponatremia hospitalaria de diversas etiologías, como específicamente en hiponatremia por SIADH (5-7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Annals of Oncology* 2000;11:1061-5.
2. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238(2):97-110.
3. Vu T, Wong R, Hamblin PS, Zajac J, Grossman M. Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiologic factors, assessment, and outcomes. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2009;37(1):128-36.
4. Marco Martínez J. Hyponatremia: classification and differential diagnosis. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl. 2):2-9.
5. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-112.
6. Deitelzweig SB, McCormick L. Hyponatremia in hospitalized patients: the potential role of tolvaptan. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2011;39(3):87-98.
7. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al. Acute aquaresis by the non-peptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1054-7.

Papel de las antraciclinas liposomales en el tratamiento del cáncer de ovario

A. POVEDA, I. ROMERO

Área Clínica de Oncología Ginecológica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

La Doxorubicina Liposomal Pegilada (PLD; Caelyx[®], Janssen, USA) tiene un tiempo de circulación mas largo que la doxorubicina convencional, lo que permite picos en plasma mas bajos y una concentración mayor del fármaco en el tumor. Las concentraciones de doxorubicina en el tumor son de 4 a 11 veces mayores con PLD que con la doxorubicina convencional (1,2). Los principales efectos tóxicos limitantes de la PLD son dermatológicos (EDPP) y sobre mucosas, estando relacionados con la dosis y la frecuencia de administración (intervalo de dosis). Sin embargo alopecia, náuseas, vómitos y toxicidad hematológica son menos frecuentes y la cardiotoxicidad es casi inapreciable (3,4).

Estas razones mayores llevaron a estudiarla en cáncer de ovario, donde las antraciclinas habían mostrado eficacia (5). Como monoterapia su eficacia se comprobó en dos estudios randomizados comparada con paclitaxel y con topotecan como segunda línea de tratamiento (6-8).

Posteriormente su eficacia en combinación se ha demostrado en estudios randomizados tanto en segunda línea en pacientes platino sensibles (en combinación con Yondelis[®]: estudio *OVA-301*, o en combinación con carboplatino: estudio *Calypso*) como en primera línea (estudio *MITO-2*).

El estudio *OVA-301* comparó la administración de Caelyx[®] en monoterapia con la combinación de Caelyx[®] + Yondelis[®]. El estudio incluyó más de 600 pacientes, y el objetivo, PFS, fue alcanzado a favor del brazo de combinación (9). Las diferencias fueron mas evidentes cuando se analizó el subgrupo de recaída entre 6 y 12 meses, llamado parcialmente sensible. En este subgrupo la supervivencia global también fue significativamente mayor para el brazo de combinación, aumentando el intervalo libre de platino y retrasando la necesidad de administración de una tercera línea (10,11). Por estas razones la combinación Caelyx[®]-Yondelis[®] se posiciona como clara opción en pacientes con cáncer de ovario en recaída parcialmente sensible.

El estudio *Calypso* comparó la combinación de carboplatino + paclitaxel con la combinación de carboplatino + Caelyx[®]. Se incluyeron mas de 900 pacientes, siendo el objetivo no inferioridad en PFS. El objetivo primario fué alcanzado, siendo incluso mayor el PFS para el brazo de carboplatino + Caelyx[®] (p para no inferioridad < 0,001), y sobre todo con un perfil de toxicidad mas favorable, siendo la alopecia y neurotoxicidad fueron poco frecuentes (12). Estos datos posicionan la combinación Caelyx[®]-carboplatino como una opción preferente en recaídas platino sensibles.

El estudio *MITO-2* comparó por primera vez en los últimos 13 años un esquema sin paclitaxel en el tratamiento del cáncer de ovario de primera línea (carboplatino + Caelyx[®]) con el estándar (carboplatino + paclitaxel). Se incluyeron mas de 800 pacientes; el objetivo primario mostró una PFS similar (HR: 0,95; p: 0,58), pero dado que estaba diseñado para superioridad los autores concluyen que no se puede considerar el nuevo estándar (13). Sin embargo el favorable perfil de toxicidad hacen la combinación carboplatino + Caelyx[®] aconsejable para pacientes no susceptibles de paclitaxel.

Finalmente es destacable que en la era molecular en que estamos, y en un momento donde se aconseja la búsqueda de dianas validadas por biomarcadores validados (14), el grupo GEICO esta desarrollando un estudio que analiza el papel del Topo-II alfa (enzima que juega un papel fundamental en la transcripción de DNA y que es una de las dianas de antraciclinas) como predictor de respuesta a PLD (15). El estudio *MITO-2* también incluye un estudio translacional que podrá potencialmente explicar que subgrupos son los mayores favorecidos por el empleo de la PLD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín FJ, Gabizon A, et al. Human pharmacokinetic of stealth liposomes containing doxorubicin. *J Cell Biochem* 1992;16E (Sup.): 98.
2. Gabizon A, Catane R, Uzieli B, et al. Prolonged circulation time

- and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol-coated liposomes. *Cancer Res* 1994;54:987-92.
3. Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1777-85.
 4. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998;9:711-6.
 5. Poveda A. *Doxorubicina Liposomal Pegilada: Evidencia científica en cáncer de ovario*. Ed Permanyer, Barcelona. 2007
 6. O'Byrne KJ, Bliss P, Graham JD et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:203a (Abstr 808).
 7. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
 8. Gordon AN, Tonda M, Sun S, DoxilStudy 30-49 Investigators. Long term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:7-8.
 9. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3107-14.
 10. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum sensitive sub population of OVA-301 phase III randomized study. *Ann Oncol* 2011;22(1):39-48.
 11. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delay third-line chemotherapy and prolongs the platinum free interval. *Ann Oncol* 2011;22(1):49-58.
 12. Pujade-Lauraine, Wagner U, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum sensitive ovarian cancer in late relapse. *JCO* 2010;28:3323-9.
 13. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in patients with advanced ovarian cancer: Final analysis of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 2010;28(sup.) (June 20 Sup.), LBA5033.
 14. Stuart, G, Kitchener H, Bacon M, et al. on behalf of the participant of the 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC): 2010 Gynecologic Cancer Inter Group (GIG) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:750-5.
 15. González-Martín A, Casado A, Blanco-Sánchez I, et al. Correlation of Topo-II alpha expression and amplification with efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in a GEICO phase II trial for platinum resistant recurrent ovarian carcinoma. *EJC* 2009;7,2: abstract 8025.

Tratamiento anti-EGFR en el cáncer de cabeza y cuello: un estándar dentro de una decisión multidisciplinaria

A. RUEDA DOMÍNGUEZ

Área de Procesos Oncológicos. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Cabe reconocer el cáncer de cabeza y cuello como un paradigma del trabajo multidisciplinar, pues es una patología en la que se obtienen los mejores resultados clínicos cuando se utilizan armas terapéuticas diferentes de forma combinada y coordinada. La mejor estrategia terapéutica para cada caso debe provenir de la decisión conjunta de todos los profesionales implicados en el tratamiento de esta patología (Fig. 1).

El bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mediante el anticuerpo monoclonal cetuximab es un tratamiento avalado por evidencia científica de nivel I en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) en dos situaciones clínicas:

—Asociado a radioterapia en CECC localmente avanzado (1).

—Asociado a quimioterapia basada en platino en CECC recidivado o metastásico (2).

En ambas indicaciones su utilización debe ser establecida por el Comité Multidisciplinario de Tratamiento de los Tumores de Cabeza y Cuello.

En el caso del CECC localmente avanzado la administración de radioterapia + cetuximab tiene la finalidad de conservar el órgano o la función en los tumores reseccables o de intentar la curación en los pacientes afecta-

dos por tumores irresecables. En este escenario la administración de radioterapia asociada a cisplatino o la utilización de quimioterapia de inducción seguida de radioterapia son alternativas válidas (3). Desafortunadamente no disponemos de estudios aleatorizados que hayan comparado directamente la eficacia y toxicidad de estas tres estrategias terapéuticas, por lo que el tratamiento más adecuado para cada caso será decidido en el comité multidisciplinario teniendo en cuenta la evidencia científica, las características del paciente y la experiencia de cada centro.

Sin embargo, existen situaciones en las que la asociación de cetuximab + radioterapia puede ser la estrategia más adecuada en función de las características del paciente:

1. En pacientes mayores de 70 años la administración de radioquimioterapia concomitante no aumenta la supervivencia global debido a la toxicidad inducida por el tratamiento que aumenta la mortalidad y dificulta la cumplimentación. Algunos estudios han demostrado que cetuximab asociado a radioterapia conlleva una toxicidad moderada y es eficaz al permitir que el tratamiento pueda ser administrado según la planificación inicial (4).

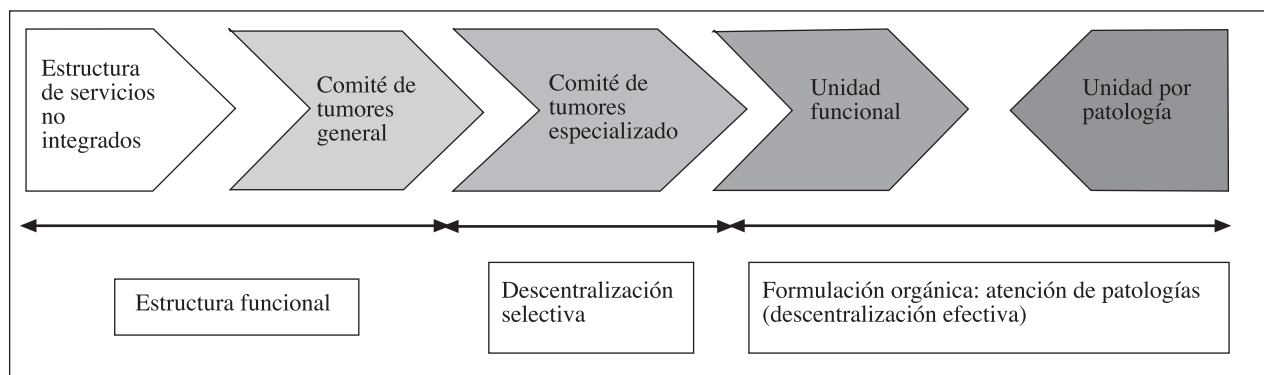


Fig. 1. Tendencias y fases organizativas de la atención multidisciplinaria en cáncer (1).

2. El carcinoma localmente avanzado de orofaringe asociado a la infección por el virus del papiloma humano (HPV) es cada vez más frecuente en nuestro medio. Esta entidad tiene mejor pronóstico (5) y es muy sensible a la combinación de radioterapia más inhibidores de EGFR (6). Aunque no existen estudios aleatorizados específicos en CECC asociado a HPV, un análisis de subgrupos del estudio de Bonner y cols (7) sugiere que los pacientes con características clínicas compatibles con la presencia de CECC asociado a HPV son los que más se benefician de la combinación de cetuximab + radioterapia. En este grupo clínico de buen pronóstico, en el que la reducción de la toxicidad aguda y tardía debe ser un objetivo prioritario, la combinación de cetuximab y radioterapia puede ser el tratamiento más razonable.

3. Los pacientes con cáncer de laringe/hipofaringe tratados con quimioterapia de inducción logran cumplir mejor el tratamiento radioterápico posterior cuando este se asocia a cetuximab que cuando se asocia a cisplatino (8). Este estudio también parece indicar que el rescate quirúrgico de las recidivas es más factible en los pacientes tratados con cetuximab.

En el tratamiento del CECC recidivado o metastásico el comité multidisciplinario debe definir la intención del tratamiento (Fig. 2). Los pacientes candidatos a tratamiento paliativo pueden recibir cetuximab en alguna de las siguientes circunstancias:

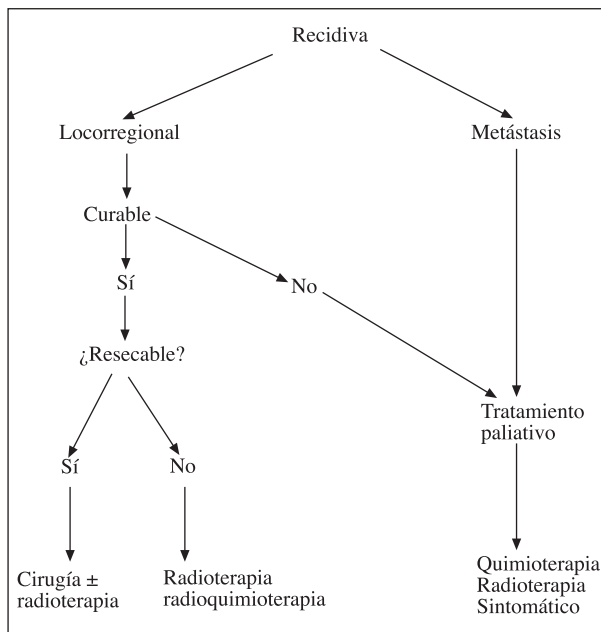


Fig. 2.

1. En pacientes con buen estado general sin comorbilidades graves, la administración de cetuximab asociado a cisplatino/5FU o carboplatino/5FU aumenta la supervivencia a cambio de toxicidad moderada y manejable (2). Tras 6 ciclos de quimioterapia, cetuximab debe mantenerse hasta progresión o intolerancia.

2. En pacientes que no pueden tolerar el esquema anterior, la combinación de paclitaxel/cetuximab semanal (9) es una alternativa menos tóxica y muy activa que puede indicarse dentro de un programa de uso compasivo.

3. Cetuximab en monoterapia es el tratamiento sistémico más activo en pacientes refractarios a cisplatino que deseen continuar tratamiento dentro de un programa de uso compasivo (10).

BIBLIOGRAFÍA

- Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
- Mesía Nin R, Pastor Borgoñón M, Cruz Hernández JJ, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12:742-8.
- Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, et al. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multimorbidity patient: a single-centre experience. *Head & Neck Oncology* 2010;2:34-43.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- Pajares B, Trigo JM, Toledo MD, et al. Human papillomavirus (HPV)-related head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and outcome after treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR inhib) plus radiotherapy (RT) versus conventional chemotherapy (CT) plus RT. *J Clin Oncol* 2011;29 sup (abstr 5528).
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy for larynx preservation: results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol* 2011;29 suppl; (abstr 5501).
- Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Annals of Oncology* 2011; doi:10.1093/annonc/mdr367.
- Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008;112:2710-9.

Importancia del análisis de costes

C. BELDA INIESTA

Unidad de Innovación y Transferencia de Resultados de la Investigación. IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La crisis financiera y el déficit de las administraciones públicas pueden impactar en la sostenibilidad de nuestro sistema público de salud. Este impacto podría ser más intenso en aquellas áreas médicas o quirúrgicas con mayores necesidades financieras y la Oncología Médica es una de las que tiene mayor repercusión presupuestaria. Por tanto y en la medida en que somos corresponsables de los recorridos terapéuticos de nuestros pacientes, los oncólogos estamos en una situación inmejorable para diseñar modelos de gestión y algoritmos terapéuticos en los que se conjuguen la irrenunciable eficacia clínica con la optimización de los recursos de los ciudadanos. En este sentido, es posible que la Oncología Personalizada pueda ser una oportunidad en la que la adecuada selección de pacientes y tratamientos permita ahorrar costes directos e indirectos al Sistema.

Existen una gran cantidad de estudios orientados hacia los análisis de “coste- efectividad”. Esencialmente podríamos resumirlos en cinco grandes tipos. En primer

lugar, disponemos de los análisis de costes puros, en los que el indicador “euros por paciente” mide los costes asociados a una intervención concreta sobre un paciente. En sí mismo no es un análisis económico completo pues contabiliza sólo los gastos sin tener en cuenta los resultados. En segundo lugar podríamos incluir a los estudios de minimización de costes donde el indicador clave es el diferencial de coste por paciente en función de distintas intervenciones terapéuticas. Este modelo de análisis exige una equivalencia terapéutica demostrada en ensayos clínicos específicos donde se hayan enfrentado las dos estrategias que se pretenden explorar económicamente. En tercer lugar, tenemos los estudios de coste- efectividad, donde se mide el coste por mejoría en variable clínica. Estos estudios son los que mejor fusionan el interés clínico del oncólogo o del farmacéutico de hospital con el equilibrio presupuestario que gestor desea obtener. Una variante de estos análisis, muy empleada en Salud Pública, es la denominada

TABLA I
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES MODELOS DE ANÁLISIS DE COSTES

<i>Tipo de análisis</i>	<i>Indicador</i>	<i>Descripción</i>	<i>Crítica</i>
Costes puros	Euros/paciente	Costes asociados a una intervención concreta	No es un análisis económico completo pues sólo contabiliza gastos sin tener en cuenta resultados
Minimización de costes	Diferencial de coste por paciente euros/paciente	Asume equivalencia terapéutica	No es viable cuando no existen ensayos <i>face-to-face</i>
Coste-efectividad	Coste por mejoría en variable clínica	Mide el coste asociado a la mejoría en una variable	
Coste-utilidad	Como coste efectividad pero ponderado por calidad de vida	Caso particular del análisis coste-efectividad	En muchos casos no se dispone de información aplicable a nuestra población
Coste-beneficio	Unidades monetarias de resultados en salud		No todos los oncólogos podrían considerar como apropiado monetarizar un valor de salud (un mes de vida)

como coste- utilidad donde los datos anteriores se ponderan por calidad de vida. Siendo un caso particular de coste- efectividad, su uso en oncología ha estado restringido tanto por la supervivencia global de los pacientes con enfermedad metastásica en muchos tumores como por la dificultad de extrapolar los matices de muchas escalas de calidad de vida. Por último, los análisis de coste- beneficio emplean indicadores que cuantifican las unidades monetarias de resultados en salud. La principal limitación de este tipo de estudio radican en la dificultad deontológica que podríamos tener los médicos a la hora de monetarizar un valor de salud (Tabla I).

En resumen, la situación financiera actual puede poner en peligro el sistema de atención oncológica que hemos conocido, sobre todo en pacientes con enfermedad diseminada en los que la curación no es un objetivo realista. Es posible que la personalización de la atención

oncológica permita mejorar los recorridos terapéuticos de nuestros pacientes. Así la incorporación de biomarcadores dentro de los estudios fármaco- económicos es una estrategia que podría contribuir a la sostenibilidad de nuestro Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gatesman ML, Smith TJ. The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States. *N Eng J Med* 10.1056/NEJMP1109772
2. Shang B, Goldman D. Does Age or life expectancy better predict health care expenditures? *Health Econ* 2008;17:487-501.
3. Jönsson B, Staginnus U, Wilking N. La carga y el coste del cáncer en España. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6:141-7.
4. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of Cancer Care: Issues and Implications 2007;25:180-6.

Nuevos avances con nab-paclitaxel en cáncer de mama metastásico

J. A. GARCÍA SÁENZ¹, C. BUENO MUÍÑO²

Servicio de Oncología Médica. ¹Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

Junto con otros citotóxicos, paclitaxel y docetaxel son los fármacos más eficaces en el cáncer de mama metastásico. Para evitar las reacciones de hipersensibilidad durante su administración, ambos taxanos necesitan premedicarse. Por otro lado, presentan toxicidades limitantes, particularmente neuropatía y neutropenia, las cuales pueden verse incrementadas cuando estos taxanos se combinan con otros agentes (1,2).

Para minimizar estos eventos, se desarrolló *nab*-paclitaxel (*nanoparticle albumin-bound* paclitaxel) encapsulando las moléculas hidrófobas de paclitaxel con partículas de albúmina humana, sin que sea necesario añadir disolventes tóxicos. Con esta formulación se aprovecha las propiedades de la albúmina para transportar productos hidrófobos y conseguir altas concentraciones intratumorales del fármaco (3,4).

En el estudio pivotal, 450 mujeres con cáncer de mama metastásico fueron asignadas de forma aleatoria a una rama experimental de *nab*-paclitaxel sin premedicación frente a paclitaxel convencional con premedicación. Hubo una mayor tasa de respuestas objetivas y un mayor tiempo hasta la progresión en el brazo experimental de *nab*-paclitaxel con menor tasa de hipersensibilidad y de neutropenia. Por otro lado, las mujeres que recibieron *nab*-paclitaxel presentaron mayor neuropatía, si bien fue fácil de manejar (5).

En un estudio fase II randomizado realizado en la misma población, se comparó docetaxel 100 mg/m² en monoterapia frente a tres regímenes de *nab*-paclitaxel o (100 mg/m² semanal, o 150 mg/m² semanal o 260 mg/m² trisemanal) (6-7). El objetivo del estudio fue comparar la seguridad y las tasas de respuesta. Respecto a los resultados, evaluado por un comité externo independiente, la tasa de respuesta fue mayor, aunque sin llegar a la significación estadística con la rama de *nab*-paclitaxel semanal. La supervivencia libre de progresión también fue mayor con los regímenes semanales. Recientemente se ha comunicado resultados de supervivencia global; de nuevo la rama de *nab*-paclitaxel 150 mg/m²/semanal consiguió una mayor supervivencia glo-

bal (33,8 meses; p: 0,047). Los eventos adversos de este estudio fueron neutropenia, neuropatía sensorial y astenia. La neutropenia fue más frecuente en el brazo de docetaxel; no hubo diferencias en la neuropatía. Para los autores, el régimen más adecuado y el que debe considerarse para los futuros estudios fase III es *nab*-paclitaxel 150 mg/m²/semanal.

La cuestión es conocer si *nab*-paclitaxel debe reemplazar a los otros dos taxanos en los esquemas de poli-quimioterapia. En este sentido, se han evaluado varias combinaciones con *nab*-paclitaxel en pequeños estudios fase II y en análisis retrospectivos.

Dos pequeños estudios fase II concluyeron que la combinación *nab*-paclitaxel y trastuzumab es eficaz y segura en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ (Tabla I). Carecemos de evidencia suficiente de la combinación con inhibidores tirosin-quinasa antiHER2 en esta población (8,9). También se ha evaluado la combinación *nab*-paclitaxel y bevacizumab como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico (Tabla II); el esquema semanal (3 de cada 4 semanas) es el recomendado por su eficacia y su perfil de seguridad. Por último, se ha explorado la combinación *nab*-paclitaxel en asociación con otros citotóxicos con resultados prometedores (Tabla III).

Los resultados de estos estudios sugieren que la combinación de *nab*-paclitaxel con diferentes regímenes tiene, aparentemente, una eficacia similar a los regímenes

TABLA I

COMBINACIONES CON TRASTUZUMAB					
	Esquema	n	TR	SLP	Toxicidad G3
Mirtching, 2008 (11)	<i>nab</i> -paclitaxel, trastuzumab	22	65%	16 m	Neutropenia (11%) Neuropatía (8%)
Conlin, 2010 (12)	<i>nab</i> -paclitaxel, CBDCA, trastuzumab	32	63%	6 m	Neutropenia (9%)

TABLA II

COMBINACIONES CON ANTIANGIOGÉNICOS

	Esquema	n	TR	SLP	Toxicidad
Conlin, 2009 (13)	nab-paclitaxel, bevacizumab	202	39-46%	8-9 m	Neurotoxicidad G2-4 (50%) y otros
Danso, 2008 (14)	nab-paclitaxel, bevacizumab	49	30%	6 m	Neurotoxicidad (12%) Neutropenia (46%)

TABLA III

COMBINACIONES CON CITOTÓXICOS VARIOS

	Esquema	n	TR	SLP	Toxicidad
Roy, 2009 (15)	nab-paclitaxel, gemcitabina	50	50%	6 m	Neutropenia G4 (12%)
Gluck, 2010 (16)	nab-paclitaxel, gemcitabina bevacizumab	29	76%	10,4 m	Astenia, rash
Somer, 2007 (17)	nab-paclitaxel, capecitabina	50	61%	8,9 m	Neutropenia G3-4 (14%)
Blackwell, 2010 (18)	nab-paclitaxel, CBDCA bevacizumab	27	81%	5,3 m	No toxicidad G3-4

de paclitaxel y docetaxel. En cualquier caso, estos datos no permiten obtener conclusiones firmes sino que deben ser evaluados en estudios futuros fase III (10). Por otro parte debe valorarse el papel de los marcadores predictivos de respuesta a nab-paclitaxel, como por ejemplo SPARC.

BIBLIOGRAFÍA

- Cobleigh MA. Other options in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2011;38:S11-6.
- Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8:S61-70.
- Foote M. Using nanotechnology to improve the characteristics of antineoplastic drugs: improved characteristics of nab-paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel. *Biotechnol Annu Rev* 2007;13:345-57.
- Chirgwin J, Chua SL. Management of breast cancer with nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel combination regimens: a clinical review. *Breast* 2011;20:394-406.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-803.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-9.
- Gradishar WJ, et al. nab-Paclitaxel Compared with Docetaxel as First-line Therapy for Metastatic Breast Cancer: Final Overall Survival Analysis. *ASCO Breast Cancer Symposium*, 2011. A275.
- Kaklamani VG, Siziopikou K, Scholtens D, et al. Pilot neoadjuvant trial in HER2 positive breast cancer with combination of nab-paclitaxel and lapatinib. *Breast Cancer Res Treat*. 2011.
- Chien AJ, Illi JA, Ko AH et al. A phase I study of a 2-day lapatinib chemosensitization pulse preceding nanoparticle albumin-bound Paclitaxel for advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15:5569-75.
- Chirgwin J, Chua SL. Management of breast cancer with nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel combination regimens: a clinical review. *Breast* 2011;20:394-406.
- Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. Singleagent nab-paclitaxel given weekly (3/4) as first-line therapy for metastatic breast cancer (an International Oncology Network Study, #I-04-012) (poster). *ASCO* 2008: A1118.
- Conlin AK, Seidman AD, Bach A, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10:281-7.
- Conlin AK, Hudis CA, Bach M, et al. Randomized phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in three dosing schedules with bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *ASCO* 2009: A1006.
- Danso MA, Blum JL, Robert NJ, et al. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first-line treatment in metastatic breast cancer. *ASCO* 2008: A1075.
- Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol* 2009;20:449-53.
- Danso MA, Blum JL, Robert NJ, et al. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first-line treatment in metastatic breast cancer. *ASCO* 2008: A2075.
- Somer B, Schwartzberg LS, Arena F, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel: ABX) þ capecitabine (XEL) in first line treatment of metastatic breast cancer (MBC). *ASCO* 2007: A1053.
- Blackwell KL, Hamilton EP, Rocha G, et al. SPARC microenvironment signature (SMS) in patients treated with nab-paclitaxel (nabP)/carboplatin (C)/bevacizumab(B) for triple-negative metastatic breast cancer (TNMBC). *ASCO* 2010: A21040.

Nuevas estrategias en el abordaje del cáncer de mama metastásico: papel de la vía mTOR. El estudio Bolero

E. CIRUELOS

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

El tratamiento hormonal es la piedra angular del manejo del cáncer de mama con expresión del receptor estrogénico (RE) (65% del total). Los inhibidores de aromatasa en pacientes postmenopáusicas han demostrado una superioridad clara en el tratamiento neoadyuvante y para enfermedad avanzada frente a otras estrategias terapéuticas previamente empleadas, como el tamoxifeno. Ello ha llevado a la implementación del uso de inhibidores de la aromatasa como el tratamiento estándar en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico hormonosensible.

A pesar de que la mayoría de las pacientes responden durante un período inicial con dicho tratamiento, la práctica totalidad de las mismas progresa. Es en ese momento cuando para la toma de decisiones terapéuticas entran en juego factores clínicos y biológicos, como son la rapidez en la progresión tumoral, el compromiso visceral, el tiempo previo de respuesta al tratamiento hormonal conseguido, o la presencia en los lugares de metástasis del receptor estrogénico o sobreexpresión de HER2.

En la mayoría de casos, la progresión a una primera línea de tratamiento hormonal es tratada, en base a estos factores, con una segunda línea de hormonoterapia, a pesar de que la actividad de esta se reduce notablemente en la mayoría de los casos. Exemestano es un inhibidor de aromatasa esteroideo que ha sido ampliamente utilizado en este escenario, con una tasa de actividad moderada. La adquisición de resistencias por parte de las células tumorales al tratamiento hormonal ha hecho que el esfuerzo en el conocimiento de las vías metabólicas implicadas en tales resistencias, así como el desarrollo de nuevos fármacos que lo impidan sean uno de los puntos clave de investigación actual en cáncer de mama.

El estudio Bolero 2 es un estudio fase III randomizado doble ciego que compara la administración de exemestano (E) 25 mg con everolimus (Eve) 10 mg o placebo (P) (randomización 2:1) en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RE-

positivo HER2-negativo refractario al tratamiento previo con anastrozol o letrozol (se permitía una línea de quimioterapia previa para enfermedad avanzada).

Se reclutaron 784 pacientes en 24 países entre los años 2009 y 2011, cuyas características basales estaban bien balanceadas entre los dos grupos. El 84% de las pacientes habían presentado previamente sensibilidad al tratamiento hormonal.

La mediana de tiempo a la progresión, objetivo primario del estudio, para el grupo de E+Eve fue de 10,6 meses, frente a 4,1 meses para E+P (HR 0,36; p 0,001), resultados que fueron consistentes en todos los subgrupos analizados. Los datos de supervivencia son todavía inmaduros y no han mostrado diferencias significativas.

La frecuencia de eventos adversos de la combinación fue más frecuente (astenia, estomatitis, diarrea, tos) que llevaron a una mayor proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento en combinación.

Estos resultados apoyan la eficacia de la combinación de everolimus con letrozol previamente observada con esta combinación en el entorno neoadyuvante, así como con la combinación con tamoxifeno observada en el estudio TamRADen el tratamiento de la enfermedad avanzada (supervivencia libre de progresión 8,6 vs. 4,5 meses, p < 0,002).

La relevancia de los datos de eficacia de la combinación apoya su uso, a valorar frente a los efectos adversos descritos. En este momento la aprobación de esta combinación para el tratamiento del cáncer de mama, así como los datos actualizados de supervivencia global, siguen pendientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
2. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with

- aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-91.
3. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bhawanani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res* 2004;10:331S-336S
 4. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
 5. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. TAMRAD: a GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-12, 2010.
 6. Chow LWC, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Presented at the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006.
 7. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2011, 8 Dec (epub ahead of print).

Eribulina: una nueva opción en el tratamiento del cáncer de mama avanzado

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, R. VIDAL TOCINO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, el diagnóstico de enfermedad metastásica continúa siendo un problema de primera magnitud y una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. Se estima que en el año 2012 en España se producirán más de 6.200 fallecimientos debidos al cáncer de mama metastásico (CMM), lo que mantiene a esta neoplasia como la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país (1).

Del mismo modo, aunque en la última década el tratamiento del CMM ha incorporado un significativo número de nuevos agentes activos frente a la enfermedad, tanto en lo que se refiere a citostáticos, terapia endocrina y nuevas terapias biológicas, el CMM sigue siendo, como norma general, una enfermedad incurable, en la cual los objetivos de aumento de la supervivencia, control de síntomas y calidad de vida constituyen los pilares del tratamiento.

Una de las armas más utilizadas contra el CMM, especialmente en las situaciones de rápida progresión o de compromiso orgánico vital, es la quimioterapia (QT) y dentro de ella, fármacos como antraciclinas y taxanos han sido tradicionalmente los más empleados en base a su mayor actividad en enfermedad avanzada. Sin embargo, muchas pacientes progresarán tras el tratamiento con estos agentes. Este hecho cobra especial relevancia en la actualidad, ya que muchas mujeres han recibido antraciclinas y taxanos en el campo de la adyuvancia, lo que potencia la aparición de resistencias a dichos tratamientos. Algunas de las opciones de tratamiento con QT en estas pacientes son capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal, o ixabepilona.

Ninguna de ellas utilizada en monoterapia ha mostrado, en ensayos fase III aleatorizados, incrementar de la supervivencia global en pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos.

Los agentes antimicrotúbulo son uno de los grupos más comunes de drogas antineoplásicas para el tratamiento de los tumores sólidos, entre ellos el cáncer de

mama. Taxanos, alcaloides de la vinca y epotilonas son fármacos que se unen a la tubulina en distintos sitios y con afinidad diferente. Estas uniones interrumpen la dinámica de los microtúbulos durante la mitosis bloqueando el ciclo celular en G2/M, lo que, eventualmente, conduce a la apoptosis. Estos agentes son típicamente caracterizados como estabilizadores de los microtúbulos (taxanos y epotilonas) o desestabilizadores (alcaloides de la vinca) de acuerdo a su mecanismo de acción. Sin embargo, estos tratamientos están habitualmente limitados bien por la aparición de resistencias o por la toxicidad acumulativa inaceptable.

Estas cuestiones han motivado el estudio de nuevas opciones de tratamiento necesarias para aquellas pacientes que presenten enfermedad progresiva y que han sido, previamente tratadas.

ERIBULINA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA

Eribulina es un análogo sintético, estructuralmente simplificado, de la halicondrina B; un producto natural originalmente aislado de la esponja marina *Halichondria okadai*, que ha demostrado potencial antitumoral *in vivo* e *in vitro*.

Eribulina es un fármaco inhibidor de la dinámica de los microtúbulos, a través de un mecanismo de acción diferente a otros fármacos de esta clase, como los alcaloides de la vinca o los taxanos (1). Eribulina inhibe la fase de crecimiento del microtúbulo (polimerización) sin afectar a la fase de acortamiento (despolimerización) y, además, forma agregados de tubulina, tóxicos para la célula, que inducen apoptosis (Fig. 1).

En estudios preclínicos, eribulina induce menos neuropatía que otros agentes antimicrotúbulo y es activa frente a líneas celulares β -tubulina mutadas (que confieren resistencia a taxanos).

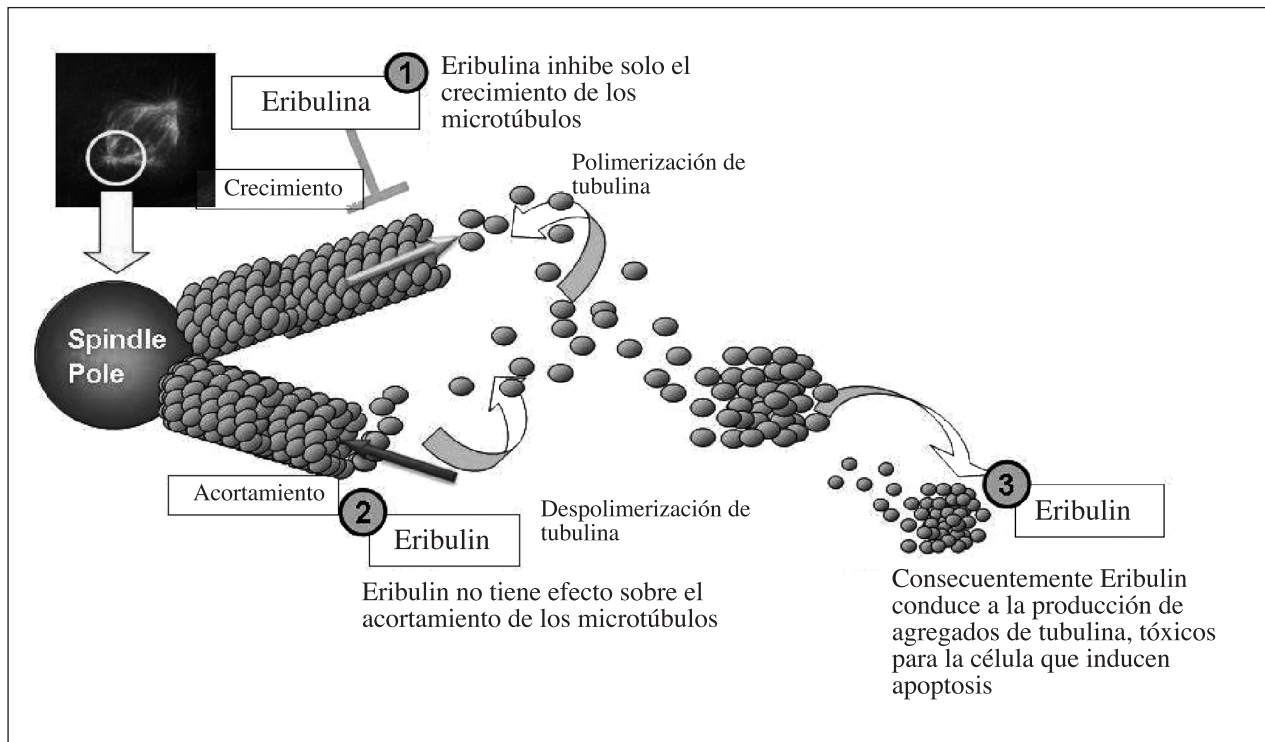


Fig. 1. Mecanismo de acción de Eribulina.

En lo que se refiere a su *farmacocinética*, los estudios preclínicos han caracterizado a eribulina por tener una rápida fase de distribución, seguida de una fase prolongada de eliminación, con una vida media de 40 horas. De forma similar, en todos los estudios clínicos, eribulina ha mostrado una farmacocinética lineal proporcional a la dosis (2).

Este perfil se caracteriza por una rápida fase de distribución, amplio volumen de distribución, lento-moderado aclaramiento y lenta eliminación. Muestra mínima excreción renal y una larga vida media, permitiendo de manera potencial una prolongada exposición a la actividad antitumoral de este agente.

Aunque se ha observado que eribulina se metaboliza por CYP3A4, los hallazgos preclínicos establecen que eribulina no afecta al metabolismo por CYP3A4 de otros agentes como carbamazepina, diazepam o paclitaxel. La insuficiencia hepática conduce a un descenso en el aclaramiento y, consecuentemente, a un incremento en la exposición de eribulina. Por lo que en pacientes con insuficiencia hepática (IH) se recomienda una reducción de la dosis administrada (en pacientes con grado de IH Child-Pugh A, 1,1 mg/m² y con grado Child-Pugh B 0,7 mg/m²).

DESARROLLO CLÍNICO

Ensayos fase I

Los cuatro ensayos clínicos fase I llevados a cabo para buscar la dosis máxima tolerada (DMT) y comple-

tar el estudio farmacocinético del fármaco fueron llevados a cabo en pacientes con tumores sólidos avanzados, la mayoría muy pretratados (3-6).

En estos estudios se establece como DMT de eribulina 1,4 y 1,0 mg/m² para régimen de administración semanal x 3 c/28 días, ya sea la administración de 2-5 minutos o se prolongue a 1 hora, respectivamente. Cuando el esquema utilizado es cada 21 días, la DMT es de 2 mg/m² administrada en infusión de 1 hora. Un cuarto estudio japonés, utiliza la pauta de administración de días 1° y 8° cada 21 días, estableciendo la DMT en 1,4 mg/m² (mesilato de eribulina) administrado en bolo intravenoso en 2-5 minutos.

Ensayos fase II

Tres estudios fase II han investigado el papel de la eribulina en el cáncer de mama avanzado. Todos ellos han utilizado la dosis de 1,4 mg/m² de mesilato de eribulina intravenoso en 2-5 minutos los días 1 y 8 cada 21 días (el estudio de Vahdat y cols. se inició con el esquema de administración de días 1°, 8° y 15° cada 28 días, sufriendo posteriormente una enmienda al protocolo, por la elevada incidencia de neutropenia en el día +15).

El primer estudio (Vahdat y cols.) con 87 pacientes politratadas (mediana de cuatro líneas de tratamiento previo) logra una tasa de respuestas (RO) del 11,5% (IC 95% 5,7-20,1%); todas ellas respuestas parciales (RP) y una tasa de beneficio clínico (BC) entendido como enfermedad estable (EE) o RP igual o superior a 6 meses de un 17,2% (IC95% 10,0-26,8%). La mediana

de duración de respuesta, de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG), fue de 5,6 meses (1,4-11,9 meses), 2,6 meses (0,03-14,9 meses) y 9 meses (0,5-27,2 meses), respectivamente (7).

El estudio de Cortes y cols. (n = 269), mostró una tasa de RO del 9,3%, todas ellas RP (IC 95% 6,1-13,4%) también en pacientes con 4 líneas previas de tratamiento como mediana. Se alcanzó EE en el 46,5% de las pacientes y un BC del 17,1%. La mediana de duración de respuesta, SLP y SG, fue de 4,2 meses, 2,6 meses y 10,4 meses, respectivamente (8).

Por último, en el tercer estudio de Iwata y cols. (n = 80), las pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos previos. En este estudio se logró una tasa de RO del 21,3% (IC95% 12,9-31,8%) y un BC del 27,5% (IC 95% 18,1-38,6%). La mediana de duración de respuesta, SLP y SG fue de 119 días (IC 95% 85,148), 112 días (IC95% 65-133) y 331 días (IC 95% 234-no determinado), respectivamente (9).

Los resultados obtenidos de los tres ensayos mencionados con anterioridad justificaron el desarrollo de un ensayo fase III aleatorizado en cáncer de mama metastático (Tabla I).

Ensayo fase III (EMBRACE)

El ensayo clínico fase III, EMBRACE (*Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Treatment of Physician's Choice Versus Eribulin E7389*) se llevó a cabo

en 762 pacientes, comparando mesilato de eribulina (1,4 mg/m² iv en 2-5 mín, días 1 y 8 cada 21 días) frente al mejor tratamiento elegido por el médico, en pacientes con CMM o localmente avanzado previamente tratadas con, al menos, dos regímenes de QT que incluyeran antraciclinas y taxanos (10). El objetivo primario del estudio fue SG. La mediana de líneas previas de tratamiento recibidas fue de cuatro.

Eribulina demostró una mejoría en SG, estadísticamente significativa (HR: 0,81; IC 95% 0,66-0,99; p = 0,04), con una mediana de SG de 13,1 meses en el brazo de eribulina frente a 10,6 meses en el brazo control. La tasa de supervivencia a 1 año fue del 53,9% con eribulina y 43,7% respectivamente (los datos se actualizaron en base a una petición de las autoridades reguladoras europeas cuando se alcanzaron los 589 eventos, manteniéndose el beneficio en supervivencia, aunque este análisis no fue especificado en el protocolo). La mediana de SLP fue de 3,6 meses frente 2,2 meses a favor de eribulina en el análisis realizado por los investigadores y de 3,7 vs. 2,2 en el realizado por el comité independiente (p = 0,002 y p = 0,14, respectivamente). La tasa de RO fue del 12% frente a 5% (p: 0,002). El beneficio fue, en líneas generales, obtenido por todos los subgrupos preespecificados de tratamiento (10).

Un subanálisis posterior del estudio, presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium 2010, sugiere que el beneficio en SG es especialmente significativo en las pacientes que habían recibido 3 o menos de 3 regímenes de QT previa (11).

TABLA I

EFICACIA DE ERIBULINA EN ENSAYOS FASE II Y III

	Fase II			Fase III	
	Vahdat y cols. n = 87	Cortes y cols. n = 269	Iwata y cols. n = 80	Eribulina (n = 508)	Cortes y cols. TEM* (n = 254)
<i>Respuestas</i>					
RC, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1%)	0 (0)
RP, n (%)	10 (11,5)	25 (9,3)	17 (21,3)	54 (12%)	10 (5%)
EE, n (%)	37 (42,5)	125 (46,5)	30 (37,5)	208 (44%)	96 (45%)
EP, n (%)	36 (41,4)	116 (43,1)		190 (41%)	105 (49%)
RO, n (%)	10 (11,5)	25 (9,3)	17 (21,3)	57 (12%)	10 (5%)
BC, n (%)	15 (17,2)	46 (17,1)	22 (27,5)	106 (23%)	36 (17%)
<i>SLP**</i>					
Mediana (meses)	2,6	2,6	3,7	3,7 IC 95% 3,3-3,9	2,2 p = 0,137 HR = 0,87 IC95% 0,71-1,05
<i>SG</i>					
Mediana (meses)	9	10,4	11	13,1 IC 95% 11,8-14,3	10,6 p = 0,041 HR = 0,81 IC 95% 0,66-0,99

RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. EE: enfermedad estable. EP: enfermedad en progresión. RO: respuestas objetivas. BC: beneficio clínico. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. *TEM: tratamiento elegido por el médico. **SLP determinada por revisores independientes.

En base a estos resultados, eribulina ha sido el primer agente quimioterápico que, administrado como monoterapia, en pacientes previamente expuestas a antraciclinas y taxanos ha alcanzado un beneficio estadísticamente significativo en SG en pacientes con CMM.

SEGURIDAD

Los estudios en fase I muestran como efecto adverso (EA) más común la neutropenia (38-67%) siendo esta la toxicidad limitante de dosis. Otros EAs frecuentes fueron la astenia, alopecia y alteraciones metabólicas. De estos estudios se extrae un manejable perfil de tolerabilidad para mesilato de eribulina a dosis de 1,4 mg/m².

Las principales toxicidades grado 3/4 registradas en los estudios clínicos fase II fueron neutropenia, leucopenia, astenia, fiebre neutropénica y linfopenia (7-9).

El estudio de Vahdat y cols. muestra como toxicidades grado 3/4, neutropenia (64%), leucopenia (18%), astenia (5%), neuropatía periférica (5%, sólo grado 3) y fiebre neutropénica (4%). Las toxicidades grado 1/2 más comunes fueron astenia (48%), alopecia (41%) y náuseas (36%). El segundo estudio, Cortes y cols., tuvo una tasa de EAs grado 3/4 similares, registrando neutropenia (54%), fiebre neutropénica (5,5%), leucopenia

(14%), astenia (10%, no grado 4). Las toxicidades grado 1/2 más frecuentes fueron alopecia (60,1%), neuropatía periférica (6,9% sólo grado 3), astenia (55%) y náusea (42,3%). No hubo muertes tóxicas, aunque se notificó una muerte de etiología desconocida, por lo que no se descartó la posibilidad de estar relacionada con el tratamiento. Finalmente, en el estudio japonés, las toxicidades grado 3/4 notificadas fueron neutropenia (95,1%), leucopenia (74,1%), fiebre neutropénica (13,6%), linfopenia (12,3%) y neuropatía periférica sólo grado 3 (3,7%).

De estos tres estudios fase II se extrae que la eribulina tiene un perfil aceptable de tolerabilidad, siendo la mayoría de efectos adversos neutropenia, astenia, alopecia y náusea. Además se objetiva una menor relación con la neuropatía periférica global (sin presencia de casos grado 4) a diferencia de lo que ocurre con otros fármacos antimicrotúbulo.

En el ensayo clínico fase III, EMBRACE, se constata el perfil manejable de toxicidad que se extraía de los ensayos clínicos en fases previas. La mayoría de EAs fueron grado 1/2. La neutropenia fue la toxicidad grado 3/4 más común con eribulina, manejándose con retrasos o reducciones de dosis y con factores estimulantes de colonias. La incidencia de fiebre neutropénica fue baja (4,6%). La neuropatía periférica fue el evento adverso

TABLA II
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE ERIBULINA, ENSAYO CLÍNICO FASE III

	Eribulina (n=503)			TEM* (n=247)		
	Total	Grado 3	Grado 4	Total	Grado 3	Grado 4
<i>Hematológicos</i>						
Neutropenia	260 (52%)	106 (21%)	121 (24%)	73 (30%)	35 (14%)	17 (7%)
Leucopenia	116 (23%)	59 (12%)	11 (2%)	28 (11%)	12 (5%)	2 (1%)
Anemia	94 (19%)	9 (2%)	1 (<1%)	56 (23%)	8 (3%)	1 (<1%)
<i>No hematológicos</i>						
Astenia	270 (54%)	41 (8%)	3 (1%)	98 (40%)	25 (10%)	0
Alopecia	224 (45%)	-	-	24 (10%)	-	-
Neuropatía	174 (35%)	39 (8%)	2 (<1%)	40 (16%)	5 (2%)	0
Náuseas	174 (35%)	6 (1%)	0	70 (28%)	6 (2%)	0
Estreñimiento	124 (25%)	3 (1%)	0	51 (21%)	2 (1%)	0
Artromialgias	109 (22%)	2 (<1%)	0	29 (12%)	3 (1%)	0
Perdida de peso	107 (21%)	3 (1%)	0	35 (14%)	1 (<1%)	0
Fiebre	105 (21%)	1 (<1%)	0	31 (13%)	1 (<1%)	0
Anorexia	98 (19%)	2 (<1%)	0	32 (13%)	3 (1%)	0
Cefalea	97 (19%)	2 (<1%)	0	29 (12%)	0	1 (<1%)
Diarrea	92 (18%)	0	0	45 (18%)	0	0
Vómitos	91 (18%)	4 (1%)	1 (<1%)	44 (18%)	3 (1%)	0
Dolor espalda	79 (16%)	3 (1%)	1 (<1%)	18 (7%)	3 (1%)	1 (<1%)
Disnea	79 (16%)	18 (4%)	0	31 (13%)	6 (2%)	1 (<1%)
Tos	72 (14%)	0	0	21 (9%)	0	0
Dolor óseo	60 (12%)	9 (2%)	0	23 (9%)	4 (2%)	0
Dolor extremidades	57 (11%)	5 (1%)	0	25 (10%)	3 (1%)	0
Mucositis	43 (9%)	7 (1%)	0	25 (10%)	5 (2%)	0
EPP**	7 (1%)	2 (<1%)	0	34 (14%)	9 (4%)	0

*TEM: tratamiento elegido por el médico. **EPP: eritrodiseestesia palmo-plantar.

principal que llevó a la discontinuación del tratamiento, situándose su incidencia similar al subgrupo de pacientes del brazo control que fueron tratadas con taxanos (Tabla II) (10).

Un aspecto práctico de importancia es el referido a la ficha técnica de Halaven® (eribulina) que establece que la dosis recomendada de eribulina como la solución lista para usar presente en los viales es de 1,23 mg/m², que debe ser administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En el ensayo de fase III EMBRACE y la correspondiente publicación en *The Lancet*, la dosis hace referencia a la sal, el mesilato de eribulina (1,4 mg/m² y dosis reducidas de 1,1 mg/m² y 0,7 mg/m²). Sin embargo, cuando el laboratorio Eisai sometió Halaven® (eribulina) para la autorización de comercialización en Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) solicitó que las dosis en la ficha técnica se refirieran al agente activo eribulina y no a la sal. Por lo tanto, en la ficha técnica de Halaven®, la dosis completa es de 1,23 mg/m² de eribulina y sus dosis reducidas de 0,97 mg/m² y 0,62 mg/m² de eribulina (12).

CONCLUSIONES

Eribulina es una agente inhibidor de la dinámica microtubular con un nuevo mecanismo de acción. Los ensayos clínicos fase I, II y III, han puesto de manifiesto la actividad terapéutica de eribulina en pacientes con tumores sólidos y, concretamente, en pacientes con CMM, donde el estudio fase III, EMBRACE, demostró mejoría de SG en pacientes con CMM muy pretratadas.

Estos estudios, han demostrado un perfil de tolerabilidad aceptable para eribulina con una modesta incidencia de neuropatía periférica y de neutropenia febril. Además, eribulina presenta ventaja en el régimen de administración, debido a su corto tiempo de infusión, sin necesidad de equipamientos especiales y sin precisar medicación preventiva de hipersensibilidad.

En conclusión, los atributos de eribulina, hacen de este fármaco una nueva opción de tratamiento en mono-

terapia para pacientes con CMM o localmente avanzado previamente tratadas con antraciclina y taxanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 3):iii30-iii36.
2. Jordan MA, Kamath K, Manna T et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1086-95.
3. Synold TW, Morgan RJ, Newman EM, et al. A phase I pharmacokinetic, target validation study of the novel anti-tubulin agent E7389: a California Cancer consortium trial. *J Clin Oncol* 2005;23:200s. abs 3036.
4. Goel S, Mita AC, Mita M, et al. A Phase I study of eribulin mesylate (E7389), a mechanistically novel inhibitor of microtubule dynamics, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:4207-12.
5. Tan AR, Rubin EH, Walton DC, et al. Phase I study of eribulin mesylate (E7389) administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:4213-8.
6. Minami H, Mukohara T, Nagai S, et al. A phase I study of eribulin mesylate (E7389) in patients with refractory cancers. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6:140. abs 446.
7. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009;27:2954-61.
8. Cortes J, Vahdat LT, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010;28:3922-8.
9. Iwata H, Aogi K, Masuda N, et al. Efficacy and safety of eribulin in Japanese patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15), abs 1081.
10. 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. *The Lancet* 2011;377:1-10.
11. Blum JL, Twelves CJ, Akerele C, Seegobin S, Wanders J, Cortes J. Impact of the Number of Prior Chemotherapy Regimens on Overall Survival (OS) among Subjects with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Treated with Eribulin Mesylate: Results from the Phase III EMBRACE Study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2010; Abs P6-13-01.
12. Ficha Técnica de Halaven. Mayo 2011.

Revisión del tratamiento de la toxicidad hematológica en la práctica clínica

Y. PLATA FERNÁNDEZ, M. LOMAS GARRIDO, M. FERNÁNDEZ NAVARRO, C. DE LA TORRE CABRERA, P. SÁNCHEZ ROVIRA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento oncológico, si bien ha experimentado considerables cambios a raíz de la introducción de las terapias biológicas, constituye todavía un problema de primer orden en el manejo del paciente oncológico.

TRASCENDENCIA CLÍNICA

En este sentido resulta interesante analizar de forma previa al enfoque terapéutico, datos relacionados con la incidencia y aspectos relativos al pronóstico de cada una de las distintas toxicidades a nivel hematológico. Así, la anemia es una complicación hematológica frecuente en pacientes con cáncer. Su etiología es multifactorial y se puede deber bien a la propia enfermedad (se estima que afecta a un 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico) o al tratamiento de quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) (afecta al 75% de los pacientes en tratamiento). Sin embargo, sólo un 40% de los pacientes reciben tratamiento específico para la anemia (1). La anemia también se asocia a un mal pronóstico del cáncer, y parece correlacionarse con un mayor riesgo de mortalidad. El efecto de la anemia en el pronóstico de la enfermedad puede variar según el tipo de tumor y el tratamiento de elección. Caro y cols. hablan de tiempos de supervivencia más cortos en aquellos pacientes que experimentan anemia con linfoma, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, pulmón, cervicouterino y cáncer de próstata (2).

Por lo que respecta la neutropenia febril (NF) inducida por la quimioterapia es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer si da lugar a infección y sepsis, y a menudo es más frecuente durante los ciclos iniciales de la terapia mielosupresora (3). La prevención de la NF reduce las hospitalizaciones y el uso de antibióticos, así como la necesidad de reducción de la dosis de quimioterapia o de retraso del tratamiento, lo cual se asocia con un peor resultado terapéutico (4).

La neutropenia es la toxicidad limitante de dosis más frecuente en muchos regímenes de quimioterapia. La NF es definida como neutropenia con fiebre, acompañada habitualmente de infección, y está asociada con una alta morbilidad y mortalidad y costes sustanciales. El riesgo directo de mortalidad asociada a la NF se ha calculado en un 9,5% (95% IC: 9,2-9,8%) en un estudio de 41.779 pacientes con cáncer hospitalizados con NF (5). El manejo de la NF a menudo requiere hospitalizaciones prolongadas, con los costes que ello conlleva y en detrimento de la calidad de vida (2,3). Además, un episodio de NF va asociado a un mayor riesgo de reducción de dosis del tratamiento de QT, así como a retrasos de este. Las reducciones no planificadas de la dosis de quimioterapia pueden dar lugar a un mayor número de muertes por cáncer a largo plazo. En un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama con un seguimiento de 30 años, la tasa de supervivencia fue del 40% (95% IC: 26-55%) entre pacientes que recibieron al menos un 85% de la dosis planeada, pero sólo un 21% (95% IC: 14-26%) entre pacientes que recibieron una dosis inferior al 85% de la planeada (6).

Por último la trombocitopenia es un efecto común en los regímenes de quimioterapia citotóxica en pacientes con cáncer, y a menudo provoca una reducción o un retraso del tratamiento. Mientras que la trombocitopenia normalmente se resuelve por sí misma en poco tiempo, algunos pacientes presentan trombocitopenia inducida por la QT prolongada y de etiología idiopática con la consiguiente interferencia en el tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

La estrategia seguida para el manejo de la anemia consiste en primer lugar en determinar la causa, como pueden ser desórdenes del metabolismo del hierro, número reducido de células progenitoras de eritrocitos en la médula ósea, etc. (5-8). Otras opciones en el tratamiento de la anemia pueden implicar transfusiones de

sangre, suplemento de hierro en anemias ferropénicas, y agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA) (7).

Existe cierta controversia acerca del impacto real de ESA en la calidad de vida, VTE, progresión tumoral y supervivencia. Los riesgos potenciales del tratamiento con ESA deben ser sopesados con respecto a los beneficios obtenidos. NCCN, ESMO y ASCO/ASH recomiendan su uso sólo hasta alcanzar valores de recuperación de Hb de 12 g/dl, y debido sobre todo al impacto deletéreo observado en algunos estudios en términos de tiempo a la progresión e incluso supervivencia (8,9). En pacientes con terapia con intención curativa, el tratamiento con ESA debe ser usado con precaución, ya que podría suponer un empeoramiento del pronóstico del cáncer. En pacientes con anemia relacionada con cáncer no debe usarse tratamiento con ESA. En pacientes tratadas con intención curativa, las sociedades especializadas recomiendan ser precavidos con el uso de ESA, y se recomienda como alternativa la transfusión.

En este sentido, un metaanálisis de 60 estudios y más de 15.000 pacientes llevado a cabo en 2010 midió el riesgo de mortalidad, obteniéndose un hazard ratio de mortalidad de 1,03 (95% CI 0,97-1,15). El hazard ratio no resultó significativo si los estudios medían el efecto de ESA en la anemia relacionada con la quimioterapia, con un objetivo de 12 g/dl de Hb (10). Recientemente se ha publicado en el ámbito de la adyuvancia en cáncer de mama, un estudio aleatorizado fase III (ARA Plus) con el objetivo de determinar la supervivencia comparando el uso de darbepoetin alfa con otro brazo sin este (ARA+/ARA-), en combinación con una quimioterapia adyuvante estándar recomendada según los niveles de Hb en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Se aleatorizaron 1.234 pacientes (616 ARA+/618 ARA-) de 70 centros en Alemania entre 01/04 y 06/08. Se analizaron 1.198 pacientes con intención de tratar (1.096 TAC; 102 FEC). A una mediana de seguimiento de 40 meses, se describieron 168 eventos (81 ARA+, 83 ARA-) y 134 recaídas (65 ARA+, 69 ARA-). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos (EFS) entre ARA+ y ARA- (89,2% vs. 87,6%, $p = 0,97$, test χ^2). Hasta la fecha, el estudio ESG ARA Plus es el único estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo enfocado exclusivamente en el impacto del uso de ARA adyuvante en la respuesta del paciente. La administración de soporte de ARA parece ser segura y no tiene un efecto significativo en la supervivencia cuando se usa en combinación con TAC o CEF de acuerdo con las actuales guías de tratamiento (11).

SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA

El uso de GCS-F puede ser administrada como profilaxis primaria (en cada ciclo de quimioterapia, desde el primer ciclo) o como profilaxis secundaria (en los ciclos restantes tras un proceso neutropénico, tal como NF o neutropenia severa prolongada). El riesgo de NF global depende del régimen de QT, así como de los factores de riesgo propios del paciente, tales como edad, PS y esta-

dio de la enfermedad. Las guías de las distintas sociedades recomiendan el uso profiláctico de G-CSF cuando el riesgo de NF asociada con la quimioterapia sea mayor o igual al 20%, y puede valorarse cuando el riesgo es del 10-20%, particularmente si existen factores de riesgo adicionales del paciente (12).

Por último recientemente se ha publicado un metaanálisis en donde se demuestra que la profilaxis primaria con pegfilgrastim, filgrastim y lenograstim es efectiva para reducir el riesgo de NF en adultos en tratamiento de QT para tumores sólidos o linfoma. Además, de forma interesante, aunque exista cierta heterogeneidad, dicho metaanálisis sugiere que pegfilgrastim reduce el riesgo de NF en mayor medida que filgrastim.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA

El tratamiento actual de la trombocitopenia se ciñe todavía al tratamiento transfusional, mientras que los datos disponibles sobre el uso de nuevos fármacos como romiplostim en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia (TIQ) son limitados. En un estudio de fase I-II en pacientes con TIQ secundaria a tratamiento con carboplatino o adriamicina-ifosfamida que evaluó el uso de 1,3 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim administrado en dos dosis con dos días de separación entre ambas, los pacientes que recibieron quimioterapia con romiplostim ($N = 24$) experimentaron una reducción en la duración de la trombocitopenia, y los recuentos mínimos de plaquetas se mantuvieron estables o aumentaron (14), mientras que en otro estudio fase II en pacientes ($N = 63$) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y TIQ, los pacientes que recibieron romiplostim presentaron una incidencia similar de AAs (96 vs. 100%) y trombocitopenia de grado 3/4 (43 vs. 42%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (15).

Otro estudio de fase I-II en pacientes ($N = 41$) con linfoma no Hodking (LNH) notificó un nadir de plaquetas más alto (24 ± 5 vs. 11 ± 1 ; $P = 0,021$), menor duración de la trombocitopenia (6 ± 1 días vs. 10 ± 1 día; $P < 0,010$), y un descenso de las transfusiones de plaquetas (25 vs. 83%; $P = 0,012$) en pacientes que recibieron romiplostim pre- y postquimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. Los pacientes que recibieron únicamente romiplostim postquimioterapia alcanzaron un nadir de plaquetas más alto (16 ± 4 vs. 11 ± 1 ; $P = 0,599$), una menor duración de la trombocitopenia (8 ± 1 días vs. 10 ± 1 día; $P = 0,122$), y un descenso de las transfusiones de plaquetas (58 vs. 83%; $P = 0,122$), y un descenso de menor duración de la trombocitopenia (8 ± 1 días vs. 10 ± 1 días; $P = 0,122$) y un descenso de las transfusiones de plaquetas (58 vs. 83%; $P = 0,371$) en comparación con los pacientes que recibieron placebo, respectivamente (16). De la misma forma, un estudio abierto de romiplostim en pacientes con linfoma de Hodking o LNH ($N = 39$) notificó recuentos mínimos de plaquetas, incidencia de trombocitopenia de grado 3/4 e incidencia de AAs similar en comparación con ciclos previos de

quimioterapia sin romiplostim, de lo que se deduce la necesidad de proseguir en el rediseño de estos estudios en base a los datos preliminares de los que disponemos (17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberola V, Carrato A, Díaz-Rubio E, et al. Spanish Society of Medical Oncology consensus on the use of erythropoietic stimulating agents in anaemic cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2009;11:727-36.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21.
3. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(2):109-18.
4. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br J Cancer* 2009;101(Sup.1):S18-22.
5. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
6. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):217. Epub 2005 Jan 13.
7. Aapro MS, Hartmut L. Update on EORTC Guidelines and Anemia management with erythropoiesis-Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008;13(sup. 3):33-6.
8. NCCN Clinical practice guidelines. Cancer and chemotherapy induced anemia. V2 2011.
9. Scrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 2009;20 Sup.4:159-61.
10. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):301-15. Epub 2010 Jan 5.
11. Nitz V, et al. ARA PLUS SABCS 2011
12. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011 Jan;47(1):8-32. Epub 2010 Nov 20.
13. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:40.
14. Vadhan-Raj S, Trent J, Araujo DM, Patel S, Zhou X, Benjamin RS. Evaluation of AMG 531 in chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT): results of a phase I/II study. En: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 29 de mayo-2 de junio de 2009;Orlando, FL. Abstract e20616.
15. Natale R, Charu V, Schütte W, et al. Safety of romiplostim for treatment of chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT) in patients with advanced non-small cell lung cancer. Póster presentado en el 15-34º Congreso Multidisciplinario de la ECCO-ESMO; 20-22 de septiembre de 2009; Berlín, Alemania.
16. Fanale M, Stiff P, Noonan K, McCoy J, Rutstein M, Moskowitz C. Safety of romiplostim for treatment of severe chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in patients with lymphoma receiving multi-cycle chemotherapy: results from an open-label dose- and schedule-finding study. Póster presentado en el 15-34º Congreso Multidisciplinario de la ECCO-ESMO; 20-22 de septiembre de 2009; Berlín, Alemania.
17. Vadhan-Raj S, Hagemester F, Fayad LE, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, dose and schedule-finding study of AMG 531 in chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT): results of a phase I/II study. En: Program and abstracts of the 52nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, Florida. Abstract 1544.

Cambios de estándares en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

E. GRANDE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido contra la porción extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que habitualmente se encuentra sobreexpresado en los tumores de colon (1). Panitumumab fue inicialmente aprobado para el tratamiento de pacientes con tumores de colon metastásico con ausencia de mutación en KRAS al demostrar ser capaz de aumentar la supervivencia libre de progresión administrado como agente único en pacientes que habían fracasado a al menos dos regímenes de tratamiento quimioterápico previo para su enfermedad avanzada de colon (2). Dos estudios clínicos, prospectivos, randomizados, de fase III y que tuvieron en cuenta el estatus mutacional de KRAS de los pacientes desde un etapa temprana del estudio, han demostrado la utilidad de la combinación de panitumumab con los regímenes considerados estándar de qui-

mioterapia en cáncer colorrectal en aquellos pacientes con ausencia de mutación en KRAS (Tabla I). En el estudio PRIME (20050203) llevado a cabo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en su primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica, el régimen de combinación de panitumumab con FOLFOX respecto a la administración del mismo régimen de tratamiento sólo, ha demostrado aumentar de manera clínica y estadísticamente significativa la tasa de respuestas radiológicas objetivas (57 vs. 48%; $p = 0,02$) y, lo que es más importante, la supervivencia libre de progresión (10 vs. 8,6 meses; HR 0,8; $p = 0,01$) de estos pacientes que fue considerado el objetivo principal del estudio (3,4). Por su parte, cuando panitumumab se combinó con FOLFIRI en pacientes que habían fracasado a una línea de tratamiento para su enfermedad avanzada basada en oxaliplatino (Estudio 20050181), también demos-

TABLA I
 RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS ESTUDIOS DE FASE III EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Estudio	Tratamiento	Status KRAS	Fase	n	Tasa respuestas (%)	SLP (m)	SG (m)
CRYSTAL	FOLFIRI + Cetuximab	WT	3	530	57,3 $p < 0,001$	9,9 HR 0,69 $p = 0,0012$	23,5 HR 0,79 $p = 0,0093$
AVF 2107	IFL + Bevacizumab	NS	3	402	44,8 $p = 0,004$	10,6 HR 0,54 $p < 0,001$	20,3 HR 0,66 $p < 0,001$
NO 16966	XELOX/ FOLFOX + Bevacizumab	NS	3	699	47 $p = 0,31$	9,4 HR 0,83 $p = 0,0023$	21,3 HR 0,89 $p = 0,077$
PRIME	FOLFOX + Panitumumab	WT	3	593	57 $p = 0,02$	10 HR 0,8 $p = 0,01$	23,9 HR 0,88 $p = 0,17$

tró del mismo modo aumentar la tasa de respuestas radiológicas objetivas (35 vs. 10%; $p < 0,001$) y la supervivencia libre de progresión (5,9 vs. 3,9 meses; HR 0,73; $p = 0,04$) frente al brazo de pacientes tratado exclusivamente con FOLFIRI en aquellos pacientes con ausencia de mutación en KRAS (5).

Estos resultados confirman la importancia y validez que representa el estado mutacional de KRAS como biomarcador predictivo de beneficio clínico en los pacientes de cáncer de colon de manera que permite identificar a los pacientes que se van a beneficiar de un tratamiento basado en terapia contra el EGFR. Los principales toxicidades reportadas en los estudios de combinación con quimioterapia fueron generalmente manejables y principalmente incluían toxicidad cutánea y gastrointestinal. La toxicidad cutánea debe ser manejada de manera profiláctica y agresiva desde el comienzo de tratamiento con el fin de evitar posteriores reducciones de dosis o retrasos en la administración de los tratamientos.

Como resumen, podemos decir que panitumumab ha demostrado de manera consistente mejorar el devenir clínico en los pacientes con cáncer de colon metastásico con KRAS nativo cuando se añadió a la quimioterapia clásicamente empleada en estos pacientes de FOLFOX

y FOLFIRI, así como cuando se administró como agente único en pacientes que habían fracasado a todas las alternativas de tratamiento previas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lynch DH, Yang XD. Therapeutic potential of ABX-EGF: a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for cancer treatment. *Semin Oncol* 2002;29(1 Supl. 4):47-50.
2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34
3. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
4. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for firstline metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3510).
5. 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):4706-13.

Importancia clínica de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

M. PROVENCIO, A. SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

El cáncer de pulmón ha sido clásicamente dividido en carcinomas de células pequeñas o en carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en base al diferente tratamiento que tienen estas dos entidades. En la actualidad disponemos de numerosos estudios que indican que para la correcta elección del tratamiento sistémico en los pacientes con CPCNP hemos de basarnos en los diferentes subtipos histológicos de este grupo, dado que presentan distintas tasas de respuesta, supervivencia y toxicidad.

Existe una tendencia al cambio de presentación del tipo histológico, con un aumento de la frecuencia de adenocarcinoma, en probable relación al incremento del hábito tabáquico y cáncer de pulmón en mujeres. Así, la razón entre escamoso y adenocarcinoma que era de 1:18 en 1950, ha pasado a ser de 1:1,2-1,4.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS MÁS COMUNES

CARCINOMA EPIDERMÓIDE O DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Se caracteriza por la existencia de queratinización, con o sin puentes intercelulares o desmosomas intercelulares ("puentes intercelulares").

Tiene su origen en las células basales del epitelio bronquial de los bronquios proximales, lobares o segmentarios. Se presenta en la porción proximal del árbol traqueo bronquial y los periféricos se asocian a cavidades, bronquiectasias o cicatrices. Pueden mostrar necrosis central, cavitación, neumonitis obstructiva y atelectasia. Es localmente más agresivo que los otros tipos histológicos y el que con menor frecuencia produce metástasis a distancia. Se tiñen con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6, CEA y p63. Suelen expresar el factor-1 de transcripción tiroidea (TTF-1).

Es el tipo histológico más relacionado con el hábito tabáquico (90%), y por eso se diagnostica más en pacientes fumadores y hombres.

ADENOCARCINOMA

Presenta diferenciación glandular o producción de mucina y se origina a partir del epitelio de los alvéolos y de las células que forman las glándulas mucosas bronquiales. No suelen presentar áreas grandes de necrosis, y puede asociarse a la presencia de fibrosis y afectación pleural. En 2011 se ha publicado una nueva clasificación (1) multidisciplinar que incorpora el estudio inmunohistoquímico (mucina, TTF-1, p63) y molecular y que establece criterios a seguir en el manejo de las pequeñas biopsias y citologías, que supone el 70% de las muestras. Recomienda la realización de la mutación del EGFR. Elimina el término de "carcinoma bronquioalveolar" y establece los subtipos de adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma mínimamente invasivo, con crecimiento lepidico puro o predominante. Los adenocarcinomas invasivos los clasifica según su patrón de crecimiento lepidico, acinar, papilar o sólido.

Los adenocarcinomas suelen ser de localización periférica (nódulos pulmonares) en el 75% de los casos, con afectación incluso de la pleura o la pared torácica. Generalmente son positivos para la citoqueratina 7, las proteínas del surfactante y el TTF-1 y, negativos para la citoqueratina 20. Aparece tanto en fumadores como en no fumadores, y es el tipo histológico menos relacionado con el tabaco, pero aún así es más frecuente en fumadores, y en personas con lesiones fibróticas, cicatrices o patología pulmonar previa (silicosis, tuberculosis, etc.). Es el tipo que predomina en mujeres.

CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Es una neoplasia epitelial maligna sin diferenciación glandular o escamosa y carente de las características citológicas del carcinoma de células pequeñas, por lo que representa un diagnóstico de exclusión. Suelen presentarse como masas grandes mayores de 4 cm y periféricas, blandas, con áreas de necrosis y a veces también

cavitación. Frecuentemente expresan citoqueratinas y alrededor de la mitad van a expresar el TTF-1 y la citoqueratina 7.

PAPEL DE LA HISTOLOGÍA EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO (TABLA I)

PEMETREXED

En el ensayo fase III (2) que randomizaba cisplatino-pemetrexed frente a cisplatino-gemcitabina los pacientes con adenocarcinoma (y carcinoma de células grandes) tuvieron una supervivencia global superior cuando recibieron cisplatino-pemetrexed, en cambio los pacientes con carcinoma escamoso se beneficiaron de la combinación cisplatino-gemcitabina. En el ensayo (3) de mantenimiento con pemetrexed en comparación con placebo, la mejora de supervivencia global y supervivencia libre de progresión llegó a los 15,5 y 4,4 meses respectivamente en pacientes con adenocarcinoma y no hubo mejoría en los pacientes con carcinoma escamoso. (Fig. 1). En cáncer de pulmón los niveles de TS se encuentran significativamente más elevados en carcinoma escamoso y en carcinomas de células pequeñas que en adenocarcinoma.

TABLA I

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO EN EL TIPO HISTOLÓGICO

Tratamiento	Tipo histológico	Datos clínicos
Pemetrexed	No escamoso	Mejora de la supervivencia
Bevacizumab	No escamoso	Toxicidad (hemorragia pulmonar)
Inhibidores EGFR	Adenocarcinoma	Mejora de la supervivencia en mutación EGFR
Cetuximab	Escamoso mayor beneficio, con alta expresión	Mejora de la supervivencia en sobreexpresión de EGFR
Platino	No diferencias	

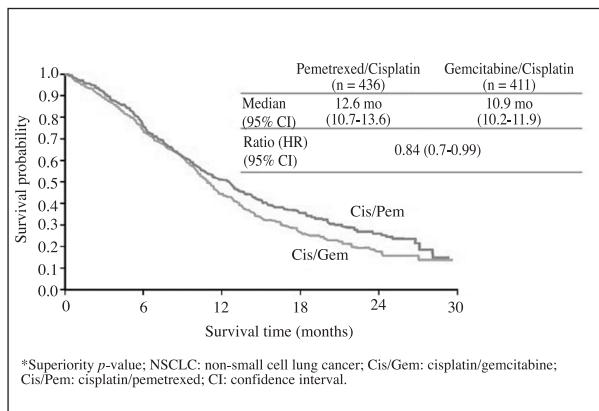


Fig. 1. Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma tratados con Cisplatino/Pemetrexed frente a Cisplatino/Gemcitabina en primera línea.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab está aprobado para el uso en el CPNCP en primera línea. Un estudio (4) realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) demostró una mejora de 2 meses en la supervivencia global en pacientes con estadio IIIB/IV. Sin embargo, un estudio fase II (5) objetivó episodios de hemorragia pulmonar severa relacionados con cavitación central, más frecuentes en los pacientes con carcinoma escamoso, por lo que estos pacientes fueron excluidos de los estudios fase III y de la indicación del fármaco.

INHIBIDORES TIROSÍN KINASA

La sobreexpresión de EGFR se ha observado más frecuentemente en carcinomas epidermoides (70%), que en adenocarcinomas (50%). Las mutaciones de EGFR son más frecuentes en adenocarcinomas moderadamente o bien diferenciados, independientemente de la edad o estadio, siendo excepcional la existencia de mutaciones de EGFR en carcinoma escamoso. Existe amplificación de EGFR en un 10-27% de los carcinomas escamosos y entre un 10-33% de los adenocarcinomas. Son numerosos los estudios que demuestran la eficacia de estos fármacos en los pacientes con mutaciones del EGFR (6-11).

CETUXIMAB

El estudio FLEX (12) que randomizaba a los pacientes a recibir cisplatino-vinorelbina asociado o no a cetuximab mostró una pequeña pero significativa mejoría de la supervivencia global (11,3 vs. 10,1 meses), con una supervivencia libre de progresión similar (4,8 meses). Un nuevo análisis (13) de dicho estudio determina que los pacientes con altos niveles de expresión de EGFR presentan mayor supervivencia con cetuximab (mediana de supervivencia de 12 meses y 24% vivos a los dos años para el grupo de cetuximab, comparada con supervivencia de 9,6 meses y 15% para el grupo control). No se encontraron diferencias en los pacientes con bajos niveles de expresión de EGFR. El beneficio en supervivencia se alcanzó tanto en los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma escamoso, siendo mayor en aquellos con histología escamosa y alta expresión de EGFR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-85.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-51.

3. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
4. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
5. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009;361:947-57.
7. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
8. 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;362:2380-8.
9. 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;11:121-8.
10. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial (abstract #7503). *J Clin Oncol* 2011;29:476s.
11. Zhou C, 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, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2011;12:735-42.
12. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
13. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2011;13:33-42.

Nuevos paradigmas en el cáncer de páncreas. Abraxane: nab-paclitaxel

C. GUILLÉN-PONCE, A. CARRATO MENA

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

El adenocarcinoma de páncreas exocrino es uno de los cánceres más letales. Esta neoplasia invade y metastatiza rápidamente desde sus inicios; manifestándose la mayoría de los casos como enfermedad diseminada o localmente avanzada. La supervivencia global a los cinco años para todos los estadios no supera el 5%. Sería importante desarrollar estrategias de cribado en población de alto riesgo e identificar marcadores tumorales en sangre que permitan diagnosticar el tumor en estadios iniciales.

Durante años el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el único agente quimioterápico activo para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado; en 1997 se aprobó la gemcitabina tras demostrar una modesta ventaja en la supervivencia frente al 5-FU (mediana de supervivencia de 5,65 meses con gemcitabina *versus* 4,41 meses con 5-FU, $p = 0,0025$) (1). Gemcitabina asociada a erlotinib, un inhibidor de tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es la única combinación con gemcitabina que ha logrado un beneficio marginal en un ensayo fase III frente a gemcitabina sola (2). El 24,3% (138/569) de los pacientes incluidos en este estudio tenía enfermedad localmente avanzada. Dos meta-análisis han logrado demostrar un discreto incremento en la supervivencia cuando se utilizan combinaciones de gemcitabina con oxaliplatino o capecitabina, en pacientes con buen estado general: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *performance status* (PS) 0-1 (3,4).

Recientemente, en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, ECOG PS 0-1, el triplete FOLFIRINOX (5-FU, oxaliplatino e irinotecan), se mostró superior a gemcitabina en tasa de respuestas (TR) (31,6 *versus* 9,4% respectivamente, $p < 0,001$), supervivencia libre de progresión (SLP) (6,4 meses *versus* 3,3 meses, respectivamente; hazard ratio [HR]: 0,47, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,37-0,59; $p < 0,001$) y supervivencia global (SG) (11,1 meses *versus* 6,8 meses, respectivamente; HR:0,57, IC 95%, 0,45-0,73; $p < 0,001$), en pacientes con buen estado general ECOG PS

0-1, a expensas de una importante toxicidad, principalmente hematológica (45,7% neutropenia grados 3 y 4) (5).

Existe la necesidad de investigar más profundamente las características moleculares del cáncer de páncreas para lograr tratamientos más eficaces y seguros. Un ensayo clínico fase III en fase de reclutamiento compara gemcitabina \pm ganitumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor del factor de crecimiento insulínico IGFR1, en cáncer de páncreas metastásico.

El cáncer de páncreas exocrino es hipovasculoso y tiene un estroma abundante. El microambiente tumoral es de suma importancia en el acceso de los fármacos al tumor y en el diálogo tumor-estroma en el que intervienen las vías de señalización de hedgehog (HH), Wnt, TGF- β /SMAD, HGF/MET, MMP, la proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC), COX y NF κ B, entre otros. Las células tumorales pancreáticas producen ligandos de HH que estimulan a los fibroblastos que tienen el receptor *smoothed* sobre-expresado, y estos a su vez, estimulan el crecimiento tumoral. Se están estudiando los inhibidores de HH en el tratamiento de este tumor. Hay un estudio fase II en USA, reclutando pacientes, que combina gemcitabina, GDC-0449 y paclitaxel-nab (NCT01088815).

Uno de los fármacos más prometedores en el panorama actual para tratar el cáncer de páncreas metastásico es el paclitaxel-nab. Este fármaco consiste en una formulación de albúmina unida a paclitaxel, que ha mostrado actividad antitumoral en varios tipos de cánceres avanzados (cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de pulmón y melanoma, entre otros). Estos tipos tumorales tienen como característica común la sobre-expresión de la SPARC, también llamada osteonectina, que es una proteína de la matriz celular que está relacionada con la interacción célula-matriz durante la remodelación tisular y el desarrollo embrionario (6).

En ratones xenográficos con cánceres pancreáticos humanos, paclitaxel-nab sólo y en combinación con

gemcitabina depleciona el estroma desmoplásico, incrementa el número de vasos y la concentración intratumoral de gemcitabina aumenta en el ratón que recibe la combinación de gemcitabina y paclitaxel-nab, 2,8 veces, frente a los que reciben sólo gemcitabina (7).

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio fase I/II de gemcitabina asociada a paclitaxel-nab en pacientes con cáncer de páncreas avanzado (7). En la fase I se pretendía identificar la toxicidad limitante de dosis y la dosis recomendada de cada uno de los fármacos. En la fase II, el objetivo era evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación. En el estudio también se analizó la respuesta por tomografía con emisión de positrones (PET), CA 19.9 y los niveles de proteína ácida secretada y rica en cisteína (SPARC) en relación con la actividad antitumoral. Finalmente, la dosis recomendada fue de 1.000 mg/m² de gemcitabina más 125 mg/m² de paclitaxel-nab una vez por semana durante 3 semanas, cada 28 días. Las toxicidades limitantes fueron sepsis y neutropenia. En cuanto a la eficacia, la tasa de respuestas fue del 48%, la mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses, y la supervivencia al año del 48% (Fig. 1); observándose mejor supervivencia en los pacientes que tenían respuesta completa metabólica por PET y descenso de los niveles de CA19.9 con el tratamiento (Fig. 2). Igualmente, la concentración de SPARC en el estroma se correlacionó directamente con un incremento significativo de la mediana de supervivencia (17,8 meses vs. 8,1 meses para SPARC alto *versus* bajo).

Actualmente, se encuentra abierto el periodo de reclutamiento del ensayo clínico fase III, CA046, que compara gemcitabina *versus* gemcitabina asociada a paclitaxel-nab en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Se esperan con interés los resultados de

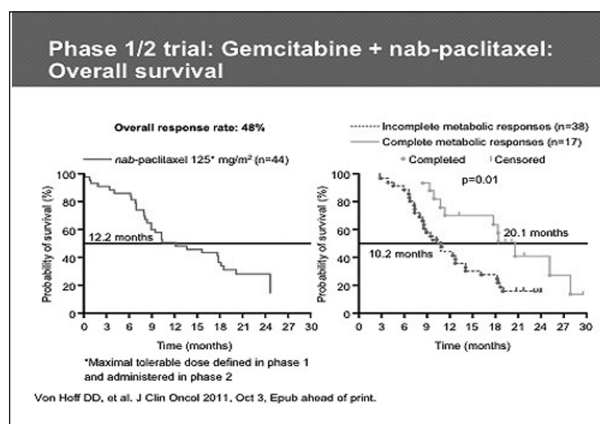


Fig. 1. Eficacia de gemcitabina + nab-paclitaxel: respuesta y supervivencia. Correlación de la respuesta metabólica en el PET y la supervivencia.

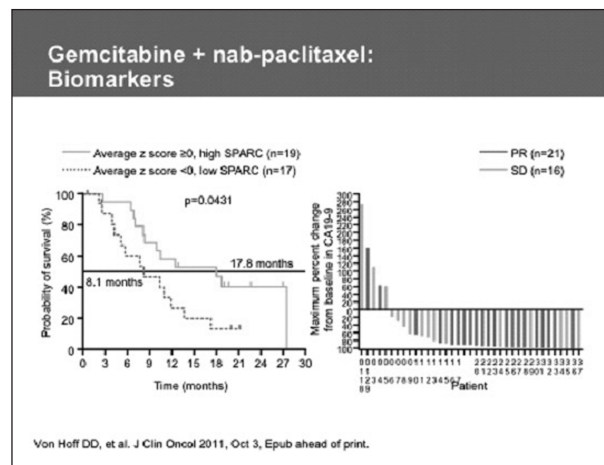


Fig. 2. Niveles de SPARC y supervivencia. Cambio en los niveles de CA 19.9 tras el tratamiento de gemcitabina y nab-paclitaxel y respuesta.

este estudio para conocer la situación de paclitaxel-nab asociado a gemcitabina en la primera línea de tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas.

Los resultados de la investigación traslacional y el conocimiento de la biología del cáncer de páncreas exocrino (8), nos está permitiendo conocer biomarcadores, obtener nuevos fármacos y hacer un diseño más racional de los tratamientos que resulta en un incremento de la supervivencia de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960-6.
- Sultana A, et al. J Clin Oncol 2007;25:2607-15.
- Heinemann V, et al. BMC Cancer 2008;8:82
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817-25.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Brekken RA, et al. Enhanced expression of SPARC/osteonectin in the tumor-associated stroma of non-small cell lung cancer is correlated with markers of hypoxia/acidity and with poor prognosis of patients. Cancer Res 2003;63:5376-80.
- Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-Paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial. J Clin Oncol 2011; 29(34):4548-54.
- Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet 2011;378:607-20.

Nuevos antiangiogénicos en cáncer de colon metastásico: Aflibercept

T. MACARULLA, J. TABERNERO

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

Aflibercept, también denominado VEGF-Trap, es una proteína de fusión recombinante soluble, constituida por porciones del dominio extracelular de los receptores del VEGF 1 y 2 unido con la fracción fija de una IgG1 humana (Fig. 1) (1).

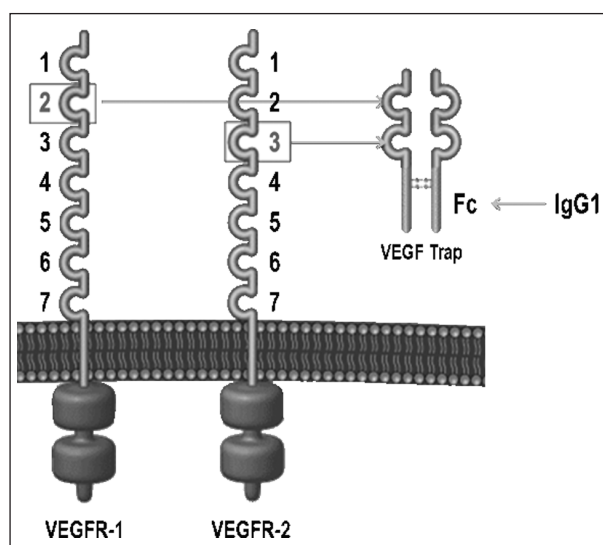


Fig. 1.

Esta composición permite que se una a isoformas del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), así como al VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (PlGF) (2), factores de crecimiento angiogénicos adicionales que parecen desempeñar un papel en la inflamación y en la angiogénesis tumoral.

El mecanismo de acción propuesto es que aflibercept actúa como un falso receptor circulante, impidiendo la interacción de VEGF-A, VEGF-B y PlGF con sus receptores.

Aflibercept ha sido desarrollado en varios tipos tumorales, y con diferentes combinaciones de quimioterapia.

En concreto en cáncer de colon se está estudiando en un ensayo fase II en primera línea de tratamiento, en combinación con FOLFOX, cuyos resultados todavía no han sido publicados, y en un ensayo fase III en segunda línea de tratamiento (VELOUR) del que se han comunicado los resultados recientemente (3).

El estudio VELOUR es un ensayo multinacional, aleatorizado y doble ciego que comparó FOLFIRI en combinación con aflibercept o placebo en el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorectal metastásico que hubieran progresado a un tratamiento previo con oxaliplatino (CCRM).

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

Los 1.226 pacientes (edad mediana 61 años, hombres 58,6%, PS 0-1 97,9%, más de un órgano metastásico 56,4%) fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI en combinación con aflibercept (n = 614) o con placebo (n = 612). La aleatorización se estratificó en función del estado de actividad funcional ECOG (0 vs. 1 vs. 2), y haber recibido previamente bevacizumab (sí vs. no). El estudio tenía una potencia estadística del 90% para detectar una disminución del 20% del *hazard ratio* para mortalidad tras 863 eventos (nivel de significación estadística bilateral $\alpha = 0,0466$). Se realizó un análisis intermedio al alcanzar el 65% de los eventos (n = 561). Los

datos del estudio fueron revisados por un Comité de Monitorización de datos (DMC) cada 6 meses.

Las características basales fueron similares en ambos brazos de tratamiento. El colon fue la localización del tumor primario en el 49,2% y el 47,2% en el brazo placebo y en el brazo aflibercept respectivamente, rectosigma en el 22,1 y 20,1% y recto en el 28,3 y 32,2%. El 54,9% de los pacientes del brazo FOLFIRI + placebo presentaron más de una localización metastásica, *versus* el 57,8% del brazo FOLFIRI + aflibercept. Se diagnosticaron metástasis únicamente hepáticas en el 23,8% y en el 25% de los pacientes que recibieron placebo y aflibercept respectivamente.

Aflibercept se administró a la dosis de 4 mg/kg por vía endovenosa el día 1 seguido de FOLFIRI. Los ciclos se repitieron cada 14 días hasta progresión o toxicidad inaceptable. La intensidad relativa de dosis fue superior al 80% tanto para aflibercept, placebo y FOLFIRI, con una mediana de ciclos administrados de 8 y de 9 respectivamente.

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

Los acontecimientos adversos (AA) de grado 3 o 4 que tuvieron una incidencia superior al 2 por ciento en el grupo de aflibercept respecto al grupo placebo incluyeron diarrea (19,3% *vs.* 7,8%), astenia/fatiga (16,9% *vs.* 10,6%), estomatitis/ulceración (13,7% *vs.* 5,0%), infecciones (12,3% *vs.* 6,9%), hipertensión (19,3% *vs.* 1,5%), neutropenia (36,7% *vs.* 29,5%), neutropenia complicada (5,7% *vs.* 2,8%) y proteinuria (7,9% *vs.* 1,2%).

Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados de eficacia para evaluar la robustez de los resultados del estudio mediante un test de interacción entre el tratamiento y los subgrupos de pacientes con un nivel de significación estadística bilateral del 10% (4). Los subgrupos analizados fueron edad (< 65 / \geq 65), género, raza, hipertensión previa (sí/no), número de órganos afectados (\leq 1 / $>$ 1), metástasis únicamente hepáticas (sí/no) y localización del tumor primario (colon, sigma, recto). En base al nivel de significación estadística definido para el test de interacción, se definió como ausencia de interacción a un valor de p superior a 0,1.

El efecto positivo de aflibercept fue consistente en todos los subgrupos analizados para supervivencia global. Se observó una diferencia en el test de interacción

entre el brazo de tratamiento y la presencia de metástasis únicamente hepáticas, indicando un efecto mayor en los pacientes que sólo presentaban metástasis hepáticas. En este análisis, el *hazard ratio* de los pacientes con metástasis únicamente hepáticas (25% de los pacientes) fue de 0,649 mientras que el de los pacientes que presentaban enfermedad extrahepática fue de 0,868. Resultados similares se observaron para supervivencia libre de progresión.

No se detectó una interacción significativa en función de si los pacientes habían recibido o no bevacizumab previo (186 pacientes del brazo de aflibercept lo habían recibido y 426 no). El valor de la p del test de interacción de los *hazard ratios* para supervivencia global y libre de progresión fue respectivamente de 0,7231 y de 0,6954, ambos superiores al nivel de 0,1 definido como ausencia de interacción. En este subanálisis, el *hazard ratio* de los pacientes que habían recibido bevacizumab previo fue de 0,862 (supervivencia global) y de 0,661 (supervivencia libre de progresión). En este subgrupo, la incidencia de efectos antiangiogénicos de clase grados 3-4 como hipertensión (16,6 *vs.* 20,5%), hemorragias (3,2 *vs.* 2,8%), eventos tromboembólicos venosos y arteriales (8,0 *vs.* 7,8% y 2,1 *vs.* 1,7%) fueron similares independientemente de si los pacientes habían recibido bevacizumab previo o no.

En resumen, el estudio VELOUR ha demostrado que:

—Añadir aflibercept a FOLFIRI en CCRm previamente tratado con un régimen basado en oxaliplatino proporciona un beneficio en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas.

—El perfil de seguridad de aflibercept + FOLFIRI es aceptable y consistente con los efectos antiangiogénicos conocidos.

—El añadir aflibercept a la quimioterapia incrementa alguna de las toxicidades de la quimioterapia como diarrea, estomatitis y complicaciones neutropénicas.

—El análisis de subgrupos ha demostrado consistencia y robustez de los resultados de eficacia en todos los subgrupos analizados.

—El tratamiento previo con bevacizumab no parece impactar de forma significativa en el perfil de eficacia y seguridad de aflibercept.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holash. Proc Natl Acad Sci 2002;99:11393-8
2. Tew. Clin Cancer Res 2010;16:358-66.
3. Van Cutsem et al. Ann Oncol 2011;22(suppl 5). Abstract O-0024
4. Tabernero, et al. Eur J Cancer 2011;47(2): Abstract 6LBA.

Nuevas alternativas en el tratamiento del cáncer de colon avanzado. El ejemplo del estudio fase II TOMOX vs. FOLFOX

C. GRÁVALOS

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

El raltitrexed (Tomudex®) es un inhibidor específico de la timidilato sintetasa (TS), que entra en las células mediante un transportador de folatos reducidos y es poliglutamado, lo que incrementa la retención intracelular y produce una prolongación de la inhibición de la TS, la fragmentación del DNA y la muerte celular (1,2). Su mecanismo de acción es diferente al del 5-Fluorouracilo (5FU) y posee una vida media terminal sérica mayor (148-379 horas) (3), lo que permite su administración cada tres semanas.

Como agente único, el raltitrexed se ha investigado frente al 5FU, con o sin leucovorin (LV), en cuatro grandes estudios randomizados fase III que han incluido en total más de 2.000 pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado (4-7). En tres de estos estudios, con raltitrexed a dosis de 3 mg/m² cada 21 días, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuestas (RR) o la supervivencia entre los grupos de tratamiento. En el cuarto estudio, reportado solo en forma de abstract, se observó una supervivencia global (SG) significativamente mayor con el 5FU/LV aunque hay que destacar que el raltitrexed se administraba a dosis de 3 ó 4 mg/m² cada 21 días, y que la rama de 4 mg/m² se cerró prematuramente por mayor tasa de muertes tóxicas.

El raltitrexed tiene un adecuado perfil de tolerancia cuando la dosis y el intervalo de administración se ajustan al aclaramiento de creatinina. En comparación con el 5FU, el raltitrexed produce menos leucopenia y mucositis y no es cardiotoxico, pero causa más astenia y elevación de transaminasas. Young y col evaluaron las preferencias de 82 pacientes sobre la pauta de administración y los efectos secundarios de raltitrexed y 5FU. Con una eficacia similar, los pacientes prefirieron raltitrexed (8). En consecuencia, se han desarrollado esquemas de raltitrexed en combinación con otros fármacos, fundamentalmente con oxaliplatino o irinotecan.

PRIMERA LÍNEA

RALTITREXED Y OXALIPLATINO (TOMOX)

Estudios preclínicos sugieren una actividad sinérgica del oxaliplatino y el raltitrexed. El diferente perfil de toxicidad y su cómoda pauta de administración cada 3 semanas hacen que la combinación de estos dos fármacos haya sido investigada en CCR avanzado, tanto en primera como en segunda línea. Las dosis óptimas del régimen TOMOX fueron establecidas en un estudio fase I-II de escalada de dosis en 3 mg/m² de raltitrexed, en infusión intravenosa de 15 minutos seguido a los 45 minutos de oxaliplatino 130 mg/m² en infusión de 2 horas, ambos cada 3 semanas (9). Estas mismas dosis son las recomendadas en otro estudio fase I-II (10).

También se han realizado 4 estudios fase II no randomizados en pacientes que no tratados previamente con quimioterapia para enfermedad avanzada (11-14) (Tabla I). La eficacia del esquema TOMOX medida como tasa de respuestas se situó en 43-54%, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 6-9 meses y una SG en torno a los 15 meses. Al considerar estas cifras de supervivencia, se debe tener en cuenta que todavía no se disponía de los anticuerpos monoclonales antiEGFR o antiVEGF para el cáncer colorrectal.

Existen tres estudios randomizados con el régimen TOMOX en primera línea de CCR. Dos de ellos compararon TOMOX frente a oxaliplatino/5FU/LV y el tercero comparó TOMOX frente a una combinación de raltitrexed con irinotecan y se comentará más adelante.

El primer estudio randomizado es el fase III de Wang y cols. (15), que comparó TOMOX frente a oxaliplatino (130 mg/m²) + 5FU bolo (375 mg/m² días 1-5) + LV (200 mg/m² días 1-5), cada 3 semanas. Según se refiere en el abstract, ya este estudio no está publicado todavía, no se permitía el tratamiento previo con oxaliplatino pero no se especifica si los pacientes habían recibido otros regímenes de quimioterapia. Esto podría ser la causa de la baja tasa de respuestas observadas con

TABLA I
 RALTITREXED EN COMBINACIÓN CON OXALIPLATINO EN PRIMERA LÍNEA

	N	Fase	Esquema cada 3 semanas	Eficacia			Toxicidad grado 3-4					
				RR	TTP/SLP (m)	SG (m)	Neutropenia	Astenia	Transaminitis	Diarrea	Neurotoxicidad	Muertes tóxicas (pts)
Scheithauer 2001	42	II	TOMOX	47,6%	9,0	>14,5	21%	2%	17%	7%	7%	0
Cascinu 2002	58	II	TOM 3 mg/m ² Oxa 100 mg/m ²	50%	6,5	>9	17%	16%	17%	7%	10%	0
Neri 2002	37	II	TOMOX	43%	-	-	17%	0%	6%	6%	3%	0
Seitz 2002	71	II	TOMOX	54%	6,2	14,6	30%	11%	34%	17%	-	2 (2*)
Santini 2004	44	II	TOM 3 mg/m ² Oxa 70 mg/m ² d1,8	45%	6,0	14,8	16%	9%	36%	9%	9%	0
Grávalos 2005	191	II rand	TOMOX	45,6%	7,7	15,6	5,4%	19,6%	25%	9,8%	6,5%	1
			FOLFOX4 c/14d	36,3%	8,7	17,2	34,1%	11%	14%	11%	7,7%	2
				p=0,003	ns	ns	p<0,0001	ns	p=0,06	ns	ns	
Wang 2007	216	III	TOMOX	29%	-	-	20,5%	-	-	-	-	-
			Oxa/FU bolo/LV	17%	-	-	4,9%	-	-	-	-	-
							p=0,001					
Feliú 2005	94	II rand	TOMOX	46%	8,2	69%	2%	4%	8%	8%	10%	1
			CPT11+ TOM§	34%	8,8	59%	8%	7%	9%	13%	-	3
Martoni 2003	50**	II 1ª y 2ª	TOMOX	26%	5,0	no alcanzada	12%	0%	24%	4%	16%	-
				(1ª línea)								
Cortinovic 2004	58*** 1ª y 2ª	II	TOM 2,5 mg/m ² Oxa 100 mg/m ²	31%	7	15	2%	20%	31%	0%	12%	-
				(EE 51%)								

RR: tasa de respuestas. TTP: tiempo a la progresión. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. ns: no significativo. pts: pacientes. m: meses. Oxa: oxaliplatino. TOMOX: raltitrexed 3 mg/m² y oxaliplatino 130 mg/m². rand: randomizado. *posiblemente relacionadas. **27 pacientes pretratados: Tasa de respuestas 7%. ***14 pacientes pretratados. §CPT11 350 mg/m² y raltitrexed 3 mg/m², cada 21 días.

TOMOX y oxaliplatino/5FU bolo/LV, que fueron 29% y 17%, respectivamente. Con un seguimiento mediano de 10 meses, no se había alcanzado el tiempo a la progresión (TTP) y no se reportaron datos de supervivencia.

El otro estudio randomizado es el fase II realizado por nuestro grupo que aleatorizó a 191 pacientes con CCR avanzado no tratados previamente a recibir TOMOX o FOLFOX4 hasta progresión o toxicidad inaceptable (16). De ellos, 183 pacientes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (TOMOX n = 92; FOLFOX4 n = 91). La tasa de respuestas, objetivo principal, fue 45,6 *versus* 36,3% (p = 0,003) para TOMOX y FOLFOX4, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP (7,7 y 8,7 meses; p = 0,292), en la SG (15,6 y 17,2 meses; p = 0,475), ni en la duración de la respuesta (6,4 y 7,6 meses; p = 0,372) para TOMOX y FOLFOX4, respectivamente. La neutropenia grado 3-4 (p < 0,0001) y la leucopenia (p = 0,028) fueron más frecuentes en el grupo de FOLFOX4, mientras que la astenia y la elevación de transaminasas fueron más frecuente en el grupo de TOMOX.

Los resultados de los dos estudios fase II que han incluido pacientes en primera y en segunda línea reportan, como era de esperar, una actividad antitumoral menor (Tabla I).

RALTITREXED E IRINOTECAN

El irinotecan y el raltitrexed son fármacos activos en CCR que tienen diferentes mecanismos de acción y toxicidades que se solapan parcialmente. Datos preclínicos informan de una actividad sinérgica destacada (17). Tres estudios fase I sugieren que se pueden combinar, con una toxicidad moderada, a las mismas dosis que cuando se administran en monoterapia, es decir, 350 mg/m² de irinotecan y 3.0 mg/m² de raltitrexed, el mismo día o los días 1 y 2, cada 21 días (18-20). Las principales toxicidades de este esquema son la neutropenia, la diarrea y la fatiga.

Se han realizado 4 estudios fase II no randomizados (21-24) (Tabla II). En ellos, la eficacia de la combinación de irinotecan y raltitrexed parece algo más discreta que el TOMOX: la tasa de respuestas se situó en 27-

TABLA II
 RALTITREXED EN COMBINACIÓN CON IRINOTECAN EN PRIMERA LÍNEA

	N	Fase	Esquema cada 3 semanas	Eficacia			Toxicidad grado 3-4					
				RR	TTP/SLP (m)	SG (m)	Neutropenia	Astenia	Transaminitis	Diarrea	Neurotoxicidad	Muertes tóxicas (pts)
Carnaghi 2002	46	II	TOM 2,6 mg/m ² d2 CPT11 350 mg/m ² d1	46%	6,7	14,2	20%	11%	4%	26%	NA	2
Feliu 2004	91	II	TOM 3 mg/m ² CPT11 350 mg/m ²	34%	11,1	15,6	3%	3%	7%	15%	NA	0
Chiara 2005	48 (16/32)	II	TOM 3-2,6 mg/m ² CPT11 350-300 mg/m ² *	27%	5,0	14,0	6%	1/3 pts	0/2 pts	3/9	NA	2
Aparicio 2005	62	II	TOM 3 mg/m ² CPT11 350 mg/m ²	30%	6,3	12,2	9%	7%	--	27%	NA	3 (5%)
Feliú 2005	94	II rand	TOMOX CPT+ TOM****	46% 34%	8,2 8,8	69% 59%	2% 8%	4% 7%	8% 9%	8% 13%	10% -	1 (2%) 3 (6,5%)

RR: tasa de respuestas. TTP: Tiempo a la progresión. SG: supervivencia global. TOM: Raltitrexed. Oxa: Oxaliplatino. m: meses. NA: no aplicable. Pts: pacientes. rand: randomizado. *tras los primeros 16 pacientes, el CPT11 se redujo a 300 mg/m² y el raltitrexed a 2,6 mg/m² por toxicidad grado 3-4 en el 38% de los pacientes.

TABLA III
 OTRAS COMBINACIONALES CON RALTITREXED EN PRIMERA LÍNEA

	N	Fase	Esquemas	Eficacia			Toxicidad grado 3-4					
				RR	TTP/SLP (m)	SG (m)	Neutropenia	Astenia	Transaminitis	Diarrea	Neurotoxicidad	Muertes tóxicas (pts)
<i>RALTITREXED + FLUOROPYRIMIDINAS</i>												
Comella 2000	159	rand	TOM + 5FU/LV*	34%	38 s	61%	46%	0%	0%	16%	NA	0
			CPT + 5FU/LV	24%	25 s	54%	16%	0%	0%	16%	-	0
			MTX + 5FU/LV	24%	27 s	59%	14%	0%	0%	4%	-	1
SG 1 año												
Glebbia 2006	70	II	TOM 2 mg/m ² + LV2FU5 c/14 días	35%	6,5 m	12,5 m	9%	11%	10%	4%	NA	0
Vakhobova 2008	36	II	TOM + capecitabina	36,1%	6,3 m	15,5 m	1,7%	5%	2,5%	3,3%	NA	0
<i>TRIPLETE RALTITREXED + OXALIPLATINO + CPT11</i>												
Maroun 2006	31	I-II	TOMOX+CPT c/ 3 semanas	50%	7,3 m	16,6 m	20%	0%	6%	19%	6%	1
a dosis recomendadas												
<i>RALTITREXED + MMC</i>												
Michels 2006	22	II	TOM 3 mg/m ² + MMC 7,5 mg/m ²	20%	3,9 m	11,6 m	18%	-	-	18%	NA	3

RR: tasa de respuestas. TTP: Tiempo a la progresión. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TOM: Raltitrexed. MTX: metotrexate. MMC: mitomicina C. m: meses. NA: no aplicable. Pts: pacientes. rand: randomizado. s: semanas. * raltitrexed 3 mg/m² día 1 + 5FU bolo 1050 mg/m² d 2 + LV 250 mg/m² d2, cada 2 semanas.

46%, con una SLP de 5-11 meses y una SG de 12-15 meses. De nuevo, las toxicidades principales fueron la diarrea y la neutropenia.

Para determinar que régimen basado en raltitrexed es mejor y menos tóxico, Feliú y cols. (25) realizaron un

estudio fase II randomizado en el que 94 pacientes fueron aleatorizados a TOMOX o CPT-11 350 mg/m² seguido de raltitrexed 3 mg/m², cada 3 semanas. Por intención de tratar, la RR fue 46% (IC95% 29,5%-57,7%) para TOMOX y 34% (IC95% 19,8%-48,4%)

para CPT11-TOM. El TTP fue muy similar (8,2 y 8,8 meses) y con una mediana de seguimiento de 14 meses, el 69% de los pacientes del grupo TOMOX estaban vivos frente al 59% del grupo de CPT11-TOM. La incidencia de diarrea fue mayor con CPT11-TOM (52%) que con TOMOX (29%) ($p < 0,03$). No hubo diferencias en la toxicidad hematológica. Los autores concluyen que ambos esquemas tienen una elevada actividad y una incidencia global de efectos adversos similar. No obstante, en el régimen de irinotecan y raltitrexed se produjeron tres (6,5%) muertes tóxicas frente a una (2%) con TOMOX.

OTRAS COMBINACIONES

El raltitrexed se ha combinado también con 5FU o capecitabina en tres estudios, con tasas de respuestas del 24-36%, un TTP de unos 6 meses y una SG de 12.5-15.5 meses. La neutropenia y la diarrea fueron las dos toxicidades más frecuentes (Tabla III).

También se ha investigado el triplete de raltitrexed, oxaliplatino e irinotecan (COT) (26), que consigue una tasa de respuestas del 56.3%, o la asociación de raltitrexed y mitomicina C que tiene una elevada toxicidad a las dosis empleadas en el estudio de Michels y cols. (27) (Tabla III).

SEGUNDA LÍNEA

Además de lo ya comentado en la primera línea, tres ensayos clínicos han investigado el esquema TOMOX

en segunda línea (28-30). En esta situación, la actividad de TOMOX medida en tasa de respuestas es 17-33%, con una SLP de 3-6.5 meses (Tabla IV).

Solo hay un estudio publicado de CPT11 y raltitrexed en segunda línea (31), que reporta una eficacia similar a la de otros esquemas con irinotecan en segunda línea. También se ha investigado el triplete de TOMOX + 5FU/LV (32) y raltitrexed con gefitinib (33), que no mejoran los resultados de TOMOX y raltitrexed en monoterapia, respectivamente. En 2ª línea de CCR se ha diseñado un estudio randomizado para comparar TOMOX + bevacizumab frente a FOLFOX + bevacizumab.

CONCLUSIONES

El raltitrexed es un fármaco con actividad antitumoral demostrada en CCR, que posee un mecanismo de acción diferente al del 5FU y la capecitabina, por lo que se puede administrar a pacientes con déficit de la DPD y carece de la cardiotoxicidad de las fluoropirimidinas.

El raltitrexed se combina bien con oxaliplatino. El régimen TOMOX tiene una actividad similar a la de FOLFOX4 en primera línea de CCR avanzado, con un buen perfil de tolerancia, no precisa la colocación de un catéter central y es cómodo de administrar. En segunda línea TOMOX constituye una buena alternativa para pacientes que no puedan recibir fluoropirimidinas. Sin embargo, no hay estudios que hayan investigado su eficacia y tolerancia asociados con anticuerpos monoclonales, como el bevacizumab, el cetuximab y el panitumumab.

TABLA IV
COMBINACIONES CON RALTITREXED EN SEGUNDA LÍNEA

	Línea	N	Esquema	Eficacia			Toxicidad grado 3-4					
				RR	TTP/ SLP	SG	Neutropenia	Astenia	Transaminitis transitoria	Neurotoxicidad	Diarrea	Muertes tóxicas
Scheithauer 2001	2ª	36	TOMOX	33%	6,5 m	>11m	22%	3%	5%	8%	5%	0
Laudini 2004	2ª	45	TOMOX	29%	4 m	9 m	0%	13%	0%	<2 pts	8%	0
Vyzula 2006	2ª	51	TOMOX	17%	18 s	54,4 s	-	-	0%	-	1,9%	0
Aparicio 2003	2ª	52	TOM 3 mg/m ² CPT11 350 mg/m ² c/ 21 días	16%	4,6 m	12 m	17%	21%	8%	NA	23%	0
Comella 2002	>2ª	50	TOM 3 mg/m ² OXA 130 mg/m ² 5FU/LV c/ 14 días	24%	7,6 m	13,6 m	52%	8%	0%	8%	8%	0
Viéitez 2011	2ª	76	TOM 3 mg/m ²	7,9%	72 d	361	2,6%	10,5%	10,5%	NA	5,3%	0
	II rand		TOM 3 mg/m ² + gefitinib 250 mg/d c/ 21 días	5,3%	63 d	291	0%	0%	7,9%	5,3%	0	

RR: tasa de respuestas. TTP: Tiempo a la progresión. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TOM: Raltitrexed. CPT11: irinotecan. TOMOX: oxaliplatino 130 mg/m² y raltitrexed 3 mg/m² día 1, cada 3 semanas. m: meses. s: semanas. d: días. rand: randomizado. Pts: pacientes. NA: no aplicable.

La combinación de raltitrexed e irinotecan es también activa aunque su eficacia parece algo inferior a la del TOMOX y sus toxicidades más importantes son la diarrea y la neutropenia. Otros esquemas menos estudiados son la asociación de raltitrexed con fluoropirimidinas o con mitomicina. La actividad y tolerancia del raltitrexed en combinación con los anticuerpos monoclonales aprobados para el cáncer colorrectal metastático está por definir en estudios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Zalberg JR, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. ZD1694: A novel thymidylate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:716-721.
- Farrugia DC, Ford HE, Cunningham D et al. Thymidylate synthase expression in advanced colorectal cancer predicts for response to Raltitrexed. *Clin Cancer Res* 2003; 9:792-801.
- Beale P, Judson I, Hanwell J, et al. Metabolism, excretion and pharmacokinetics of a single dose of (14C)-raltitrexed in cancer patient. *Cancer Chomother Pharmacol* 1996; 42:71-76.
- Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, et al. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:961-965.
- Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open randomized, multicenter trial of raltitrexed *versus* fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2943-2952.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1555-1563.
- Pazdur R, Vicent M. Raltitrexed (Tomudex) vs 5-fluorouracil and leucovorin (5FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter North American trial. *Proc Am Clin Oncol* 1997; 16:228 (abstr 801).
- Young A, Topham C, Moore J, et al. A patient preference study comparing raltitrexed ('Tomudex') and bolus or infusional 5-fluorouracil regimens in advanced colorectal cancer: influence of side-effects and administration attributes. *Eur J Cancer Care* 1999; 8: 154-161.
- Fizazi K, Ducreux M, Ruffie P, et al. Phase I dose-finding, and pharmacokinetic study of raltitrexed combined with oxaliplatin in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2293-2300.
- Scheithauer W, Kornek GV, Ulrich-Pur H, et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal carcinoma: results of a Phase I-II trial. *Cancer* 2001; 91:1264-1271.
- Cascinu S, Graziano F, Ferrau F, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002; 13:716-720.
- Neri B, Doni L, Fulignati C, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma: a multicentric phase II trial. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13:719-724.
- Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13:1072-1079.
- Santini D, Massacesi C, D'Angelillo RM, et al. Raltitrexed plus weekly oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a multicenter non-randomized phase II study. *Med Oncol* 2004;21(1):59-66.
- Wang J, Li J, Qin S, et al. Randomized multicenter phase III trial of oxaliplatin plus raltitrexed compared to oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin treatment in recurrent and metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (18S): 189. Abstr 4102.
- Grávalos C, Salut A, García-Girón C, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) *versus* oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Trans Oncol* en prensa.
- Aschele C, Baldo C, Sobrero AF, et al. Schedule-dependent synergism between raltitrexed and irinotecan in human colon cancer cells in vitro. *Clin Cancer Res* 1998;4: 1323-1330.
- ord HE, Cunningham D, Ross PJ, et al. Phase I study of irinotecan and raltitrexed in patients with advanced gastrointestinal tract adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2000;83: 146-152.
- Aparicio J, de las Penas R, Vicent JM, et al. Multicenter phase I study: irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer. *Oncology* 2002;63: 42-47.
- Stevenson JP, Redlinger M, Kluijtmans LJ, et al. Phase I clinical and pharmacogenetic trial of irinotecan and raltitrexed administered every 21 days to patients with cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4081-4087.
- Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, et al. Irinotecan and raltitrexed: an active combination in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002;13(9):1424-1429.
- Feliu J, Salud A, Escudero P, et al. Irinotecan plus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2004;90(8):1502-1507.
- Chiara S, Nobile MT, Tomasello L, et al. Phase II trial of irinotecan and raltitrexed in chemotherapy-naïve advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2005;25:1391-1396.
- Aparicio J, Vicente JM, Maestu I, et al. First-line treatment with irinotecan and raltitrexed in metastatic colorectal cancer. Mature results of a multicenter phase II study. *Oncology* 2005;68(1):58-63.
- Feliu J, Castañon C, Salud A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93(11):1230-1235.
- Maroun JA, Jonker D, Seymour L, et al. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--IND.135: Phase I/II study of irinotecan (camptosar), oxaliplatin and raltitrexed (tomudex) (COT) in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(2):193-199.
- Michels J, Geldart T, Darby A, et al. The combination of raltitrexed (Tomudex) and mitomycin-C in the treatment of advanced colorectal cancer--a phase II study. *Clin Oncol* 2006;18(6):431-435.
- Scheithauer W, Kornek GV, Schuell B, et al. Second-line treatment with oxaliplatin + raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:709-714.
- Laudani A, Gebbia V, Leonardi V, et al. Activity and toxicity of oxaliplatin plus raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adeno-carcinoma. *Anticancer Res* 2004;24(2C):1139-1142.
- Vyzula R, Kokakova I, Demlova R, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Neoplasma* 2006;53(2):119-127.
- Aparicio J, Vicent JM, Maestu I, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14(7):1121-1125.
- Comella P, Casaretti R, Crucitta E, et al. Oxaliplatin plus raltitrexed and leucovorin-modulated 5-fluorouracil iv bolus: a salvage regimen for colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2002;86(12):1871-1875.
- Viéitez JM, Valladares M, Peláez I, et al. A randomized phase II study of raltitrexed and gefitinib versus raltitrexed alone as second line chemotherapy in patients with colorectal cancer. (1839IL/0143). *Invest New Drugs* 2011;29(5):1038-1044.

Avances en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: papel de la vía mTOR

R. SALAZAR

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Durán i Reynalds. Barcelona

Well differentiated neuroendocrine tumours (WDNET) are a diverse group of cancers that are often advanced at the time of diagnosis and generally do not respond significantly to traditional chemotherapy. A number of intriguing therapeutic targets have emerged, including somatostatin receptors, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its receptor (IGF-1R), the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, and vascular endothelial growth factor receptor. Functional somatostatin receptors and IGF-1R as well as dysregulated mTOR – a key pathway component for both growth factor signalling and protein synthesis – have been identified in human neuroendocrine tumour (NET) cell lines. Somatostatin analogues (SSA) and mTOR inhibitors have exhibited in vitro and in vivo antitumor activity against NET and have shown effects on the IGF-1 pathway in preclinical studies. SSA inhibit PI3K/Akt signalling up stream of mTOR, suggesting that the combination of an SSA and an mTOR inhibitor may have greater efficacy than either as single agents. Recent clinical trial experience has provided some encouraging findings and prompted the design of additional studies of this dual-targeted approach to treating advanced WDNET. Results of on-going trials of dual-targeted therapy combinations will define future therapies for advanced WDNET.

mTOR inhibitors are emerging as new effective drugs for NETs as have been reported in year 2010 from the results of two large phase III trials. The first one, the RADIANT-3 study, was conducted in 410 patients with progressive advanced low or intermediate grade pancreatic NETs who were randomly assigned to everolimus or placebo with a double-blind crossover study design. Fifty percent of patients had received prior chemotherapy. Again, objective responses were low (5%), but patients treated with everolimus had a significantly longer progression-free survival than those treated with placebo (11.4 months versus 5.4 months, HR-0.34, $P < .0001$). No impact was observed on survival, but this

may be probably explained by the fact that 73% of patients on placebo crossed over to everolimus at disease progression. The safety profile of everolimus was acceptable, with mucositis, infections and pulmonary events as the major severe adverse events. The second large study, the RADIANT-2, included 429 patients with low or intermediate grade advanced NETs with a history of carcinoid syndrome (the great majority of non-pancreatic origin); patients were randomly allocated to receive octreotide LAR with placebo or with everolimus, with cross-over to everolimus allowed at disease progression for placebo allocated patients. Median progression-free survival evaluated by local investigators was 12 months versus 8.6 months for everolimus versus placebo treated patients, respectively (HR 0.78, 95% CI [0.62-0.98] Unilateral = 0.0180.36), although this benefit was not observed by initial independent central review and was of borderline statistical significance by blinded adjudicated central review (HR 0.77, 95% CI [0.59 -1.00] Unilateral = 0.026 $P = 0.52$). Similarly to that observed in the prior study, a high proportion of patients on the placebo arm crossed over to everolimus at disease progression (58%) and no differences were observed in overall survival among study arms. Based on these data, everolimus has been evaluated by regulatory authorities for marketing authorization.

In conclusion, everolimus is a new treatment option in patients with low or intermediate grade pancreatic NETs in whom disease progression has been documented. Whether these agents (mTOR inhibitors) shall be employed before or after chemotherapy failure is a matter of debate. Regarding the use of everolimus in non-pancreatic functional NETs while final decision by regulatory authorities are awaited, no firm recommendations can be made yet, as the reported benefit is of lower magnitude and level of evidence and further analysis of data is still currently ongoing. Efforts to provide predictive biomarkers to help select subgroups of patients that are more likely to benefit from each individual drug are certainly warranted.

REFERENCES

1. James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
2. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (RADIANT-2). *Ann Oncol* 2010, 21 (suppl 8): viii4 (LB A8) [doi:10.1093/annonc/mdq601].

Papel de los inhibidores de la tirosina-kinasa en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos

E. GRANDE PULIDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNETs) son tumores relativamente poco frecuentes, de lento crecimiento si su índice de proliferación es bajo (Ki67 < 2%) o intermedio (Ki 67 < 20%), y en los cuales la angiogénesis juega un papel clave en su desarrollo, extensión y mantenimiento (1).

Sunitinib es un inhibidor de varios receptores de tirosina kinasa implicados en evitar el crecimiento y proliferación de las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos así como de los receptores implicados en el crecimiento de los pericitos que forman el esqueleto de dichos vasos (2).

Sunitinib ha demostrado de manera consistente, tener actividad en los modelos preclínicos de pNETs (3), en los primeros pacientes tratados con este fármaco en estudios iniciales de fase I que presentaban tumores neuroendocrinos como patología de base (4), y en un estudio fase II llevado a cabo en pacientes que presentaban tanto pNETs como tumores carcinoides del tracto gastrointestinal (5).

Recientemente, sunitinib ha sido aprobado por la Agencia Europea del medicamento (EMA) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de los pacientes con pNETs avanzados. La aprobación se basó en un estudio pivotal de fase III que debió detenerse antes de lo previsto, al demostrarse en un estudio interino llevado a cabo un severo desbalance entre la eficacia y la seguridad entre los dos brazos de tratamiento. Sunitinib, frente a placebo, cuando se administró a pacientes con pNETs metastásicos bien y moderadamente diferenciados, demostró aumentar de manera clínica y estadísticamente significativa la tasa de respuestas radiológicas objetivas (9,3 vs. 0%; $p < 0,05$) y la supervivencia libre de progresión (11,4 vs. 5,5 meses; HR 0,42; $p < 0,0001$) que fue definida como objetivo principal del estudio (6). Aunque en un primer momento, en el análisis inicial de la supervivencia global se observó una fuerte tendencia a favor de sunitinib (HR 0,41; intervalo de confianza 95%, 0,19 a 0,89; $p = 0,02$), que en análisis posteriores,

debido al cruzamiento de los pacientes que estaban recibiendo placebo y que aún sin progresar, al desvelarse el ciego, comenzaron a recibir sunitinib, se perdió la significación estadística (HR 0,737; intervalo de confianza 95%, 0,465 a 1,168; $p = 0,1926$) (7).

Un parámetro diferenciador del beneficio clínico de sunitinib en estos pacientes es el mantenimiento en los parámetros de calidad de vida de los que entraron en el estudio clínico pivotal, demostrando que los efectos adversos inducidos por el fármaco compensaban al deterioro clínico secundario a la progresión de la enfermedad (8).

En un reporte reciente de la experiencia de distintos hospitales españoles y publicado en el *New England Journal of Medicine*, se observó que la eficacia clínica y la seguridad de sunitinib a la dosis empleada en el estudio de 37,5 mg/día de manera continua, se reproducía en los 29 pacientes con pNETs tratados en la práctica asistencial tanto como agente único como en combinación con análogos de somatostatina (9).

Sunitinib se ha convertido en un tratamiento de referencia para el tratamiento de los pacientes con pNETs metastásicos en el momento actual.

Otros inhibidores de tirosina kinasa se encuentran en desarrollo en pNETs tales como pazopanib o axitinib, aunque deberemos esperar para conocer sus resultados en estudios aleatorizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oberg K. Neuroendocrine tumors: recent progress in diagnosis and treatment. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(Supl. 1):E3-6.
2. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):327-37.
3. 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(5):939-52.

4. 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(1):25-35.
5. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-10.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
7. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et al. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4008).
8. Vinik A, Bang Y, Raoul J, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4003).
9. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in pancreatic neuroendocrine tumor treatment. *N Engl J Med* 2011;364(19):1872-3.

Papel de los antiangiogénicos en cáncer de mama

E. MARTÍNEZ DE DUEÑAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón

La angiogénesis constituye un proceso necesario en el crecimiento, invasión y diseminación metastásica del cáncer de mama y otros tumores sólidos. Requiere una compleja interacción entre las células tumorales, el estroma circundante y las células endoteliales, y está regulada por factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) A, bFGF, PDGFR, HIF, c-kit, etc. Este complejo proceso puede ser teóricamente bloqueado mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF sérico o su receptor VEGFR (en sus diferentes isoformas), o mediante pequeñas moléculas que inhiben los receptores tirosin-cinasa (TKIs) responsables de la transducción de señales de neovascularización.

Mientras que hay una redundancia de factores pro-angiogénicos en el cáncer avanzado, el desarrollo inicial de muchos tumores es dependiente del VEGF. Esta observación condujo al desarrollo de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF-A circulante neutralizando su actividad biológica, inhibiendo la neovascularización tumoral y limitando el crecimiento del tumor.

Aunque bevacizumab demostró un beneficio modesto administrado en monoterapia, numerosos estudios preclínicos sugirieron una actividad sinérgica al combinarlo con quimioterapia. El desarrollo clínico posterior de bevacizumab ha incluido éxitos y decepciones. Cinco grandes estudios fase III randomizados evaluaron la adición de bevacizumab a diferentes esquemas de quimioterapia en cáncer de mama avanzado HER2-negativo. La combinación de bevacizumab y paclitaxel semanal en primera línea en el estudio ECOG 2100 (1) mejoró la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,9 meses con paclitaxel solo a 11,8 meses con la combinación (HR 0,60; $p < 0,001$) y la tasa de respuestas globales (TR) de 21 a 37% ($p < 0,001$). Sin embargo, a pesar del notable aumento de SLP y TR no hubo diferencias en supervivencia global (25,2 vs. 26,7 meses). Por otro lado, bevacizumab no parecía empeorar la toxicidad relacionada con paclitaxel (1). Al tratar-

se de un estudio fase III abierto, no controlado con placebo, los resultados del E2100 fueron posteriormente confirmados por una revisión independiente y ciega (2). Los resultados de este estudio condujeron a la aprobación de la combinación de paclitaxel y bevacizumab en 1ª línea por parte de las agencias reguladoras europea (EMEA, 2007) y americana (FDA, 2008), esta última mediante un procedimiento provisional condicionado a los resultados de los estudios subsiguientes. Posteriores estudios en primera línea con diferentes esquemas de quimioterapia (AVADO y RIBBON-1) confirmaron, aunque de forma más modesta, los resultados del estudio E2100, obteniendo un incremento de la SLP y de la TR estadísticamente significativos, pero sin un beneficio en supervivencia global (3,4). Asimismo, en un metaanálisis de los estudios E2100, AVADO y RIBBON-1, la adición de bevacizumab a quimioterapia de 1ª línea mejoraba significativamente la SLP (mediana de 9,2 frente a 6,7 meses; HR 0,64), pero no la supervivencia global (26,7 versus 26,4 meses) (Fig. 1) (5).

Otros dos grandes estudios fase III randomizados en 2ª línea (RIBBON-2) y en sucesivas líneas (estudio

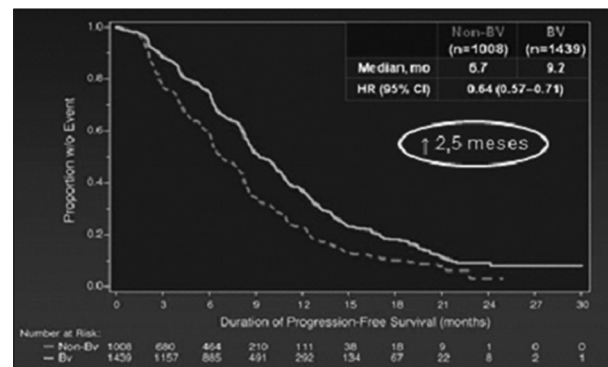


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP en el metaanálisis de los 3 estudios fase III randomizados en primera línea (E2100, AVADO, RIBBON-1). Reproducido de O'Shaughnessy et al. ASCO 2010; #1005.

AVF2119g) han evaluado la combinación de bevacizumab con quimioterapia. El primer ensayo clínico randomizado con bevacizumab en cáncer de mama (estudio AVF2119g) demostró una duplicación de la TR con capecitabina y bevacizumab frente a capecitabina sola en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos, pero sin diferencias en SLP ni SG (6). En el estudio RIBBON-2 la combinación de bevacizumab con diferentes esquemas estándar de quimioterapia de 2ª línea elegidos por el investigador (capecitabina, taxanos, gemcitabina o vinorelbina) mejoró la SLP, y aunque la TR era superior las diferencias no eran estadísticamente significativas, y tampoco ahora se observaron diferencias en SG (7).

Mientras que la FDA ha revocado recientemente su aprobación de bevacizumab en cáncer de mama metastásico basándose en la ausencia de beneficio en supervivencia global y los efectos adversos infrecuentes pero ocasionalmente letales, la EMA la mantiene e incluso ha ampliado su autorización de uso de bevacizumab en combinación con capecitabina para tratamiento de 1ª línea en pacientes con cáncer de mama metastásico en las que las antraciclinas y taxanos no se consideran apropiados.

Las diferencias de criterio entre ambas agencias reguladoras se deben a una diferente valoración del balance beneficio/riesgo de añadir bevacizumab a una quimioterapia estándar. Si bien bevacizumab ha demostrado de forma consistente aumentar la SLP en primera línea, no es menos cierto que este beneficio no se traduce en un aumento de supervivencia global, sin que resulten obvias las causas de estas observaciones. En algunos estudios puede haber influido un poder estadístico insuficiente o los efectos de los posteriores tratamientos post-progresión o del cruce de tratamientos. Por otro lado se ha argüido la dificultad de que un tratamiento de 1ª línea pueda influir en el tiempo de supervivencia en una enfermedad en la que este tiende a ser prolongado, generalmente más del doble que la propia SLP conseguida con la 1ª línea, y por lo tanto sus efectos podrían diluirse en la supervivencia post-progresión. Sin embargo, también es posible que la supresión de la señalización dependiente del VEGF produzca un efecto rebote de hiper-neovascularización y crecimiento tumoral al interrumpirse esta supresión. Todo ello ha abierto el debate de cuál es el mejor objetivo principal que deberíamos utilizar en los grandes ensayos clínicos randomizados, si la SLE/SLP (que han motivado la aprobación de medicamentos como el lapatinib, o la ixabepilona en el caso de la FDA) o la supervivencia global (8).

En el otro lado de la balanza debemos tener en cuenta la toxicidad añadida de bevacizumab. Un reciente metaanálisis (9) que comprende más de 10.000 pacientes asocia el tratamiento con bevacizumab a una mayor frecuencia de efectos adversos fatales respecto a los esperables con quimioterapia sola (2,9 vs. 2,2%; $p = 0,04$), con un riesgo relativo (RR) de 1,33. La combinación de bevacizumab con taxanos o platinos aumentaban estos riesgos. Los efectos adversos fatales más frecuentes fueron las hemorragias (23%), neutropenias febriles (12%), perforaciones gastrointestinales (7%),

embolias pulmonares (5%) y accidentes cerebro-vasculares (5%). Sin embargo, este metaanálisis también sugiere que estas muertes ocurren con mayor frecuencia en otros tipos tumorales, y en concreto el RR para el cáncer de mama era de 0,69 (IC95% 0,30-1,62), con una incidencia del 0,9% con la combinación vs. 1,3% con quimioterapia sola (9).

Aunque las agencias reguladoras son independientes de las consideraciones económicas, no podemos ignorar que bevacizumab tiene un elevado precio (unos 40.000 € anuales por paciente), lo que puede condicionar su elección dentro de las opciones terapéuticas disponibles, y quizás también haber influido en las decisiones de las agencias reguladoras.

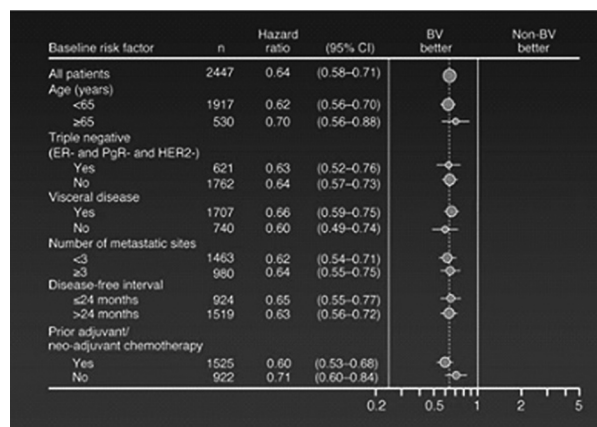
Aunque indudablemente bevacizumab produce un beneficio modesto en cáncer de mama, actualmente no es posible determinar a qué pacientes beneficia ni durante cuánto tiempo resulta beneficioso. Una cuidadosa revisión de la tasa de respuestas a bevacizumab sugiere que bevacizumab funciona bien, pero solo en algunas pacientes. Poco sabemos, no obstante, sobre los subgrupos específicos de pacientes que realmente se benefician de bevacizumab. El análisis por subgrupos de los diferentes estudios y del metaanálisis no sugiere ninguna ventaja para ningún subgrupo (Tabla I). Quizás las observaciones más interesantes y prometedoras están relacionadas con polimorfismos en genes que codifican componentes de la vía VEGF y que de forma preliminar se han asociado a un mayor beneficio clínico (SLP y SG) o a efectos adversos como la hipertensión arterial (10) (Fig. 2). Estos resultados sugieren que es posible centrar el tratamiento con bevacizumab en aquellas pacientes con más posibilidades de beneficiarse y evitarlo en quien tenga mayores probabilidades de experimentar toxicidad.

Recientemente se han comunicado los primeros resultados del estudio AVAREL, el primer estudio fase III randomizado de bevacizumab en pacientes con cán-

TABLA I

ANÁLISIS DE SLP DEL METAANÁLISIS DE LOS 3 ESTUDIOS RANDOMIZADOS FASE III CON BEVAZIMUB EN PRIMERA LÍNEA, EN EL QUE SE OBSERVA UN BENEFICIO SIMILAR EN TODOS LOS SUBGRUPOS ANALIZADOS

(Reproducido de O'Shaughnessi et al. ASCO 2010_#1005)



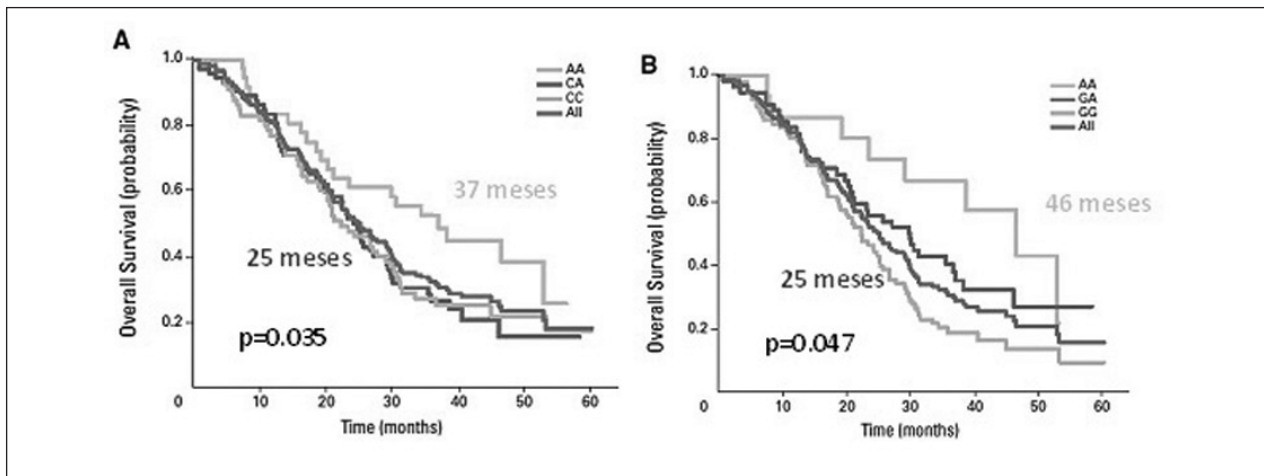


Fig. 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) en el brazo de Bevacizumab de acuerdo al genotipo del VEGF en el estudio E2100: A. VEGF-2578 C/A; B. VEGF-1154 G/A.

cer de mama HER2-positivo (11). Se randomizaron 424 pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo no tratadas previamente para enfermedad metastásica a tratamiento con trastuzumab y docetaxel o a trastuzumab, docetaxel y bevacizumab. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, en la valoración de respuesta efectuada por los investigadores se encontró una reducción del riesgo de progresión o muerte del 18% con la adición de bevacizumab, aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas. En cambio, en la evaluación independiente sí se encontró un beneficio estadístico significativo en SLP con una reducción del riesgo del 28% y un incremento de 2,9 meses en la mediana de SLP (de 13,9 a 16,8 meses) (11). Se confirma, una vez más, un aumento de SLP comparable al de los estudios fase III en pacientes HER2-negativos.

Los estudios en marcha con Bevacizumab en el contexto adyuvante, neoadyuvante y en combinación con otros fármacos (terapias anti-HER2, hormonoterapia, vorinostat, etc.) nos ayudarán a comprender mejor el papel de bevacizumab en cáncer de mama, sus mejores opciones de combinación, cómo refinar mejor la selección de pacientes que más se beneficiarán y el tiempo óptimo de administración del tratamiento.

Otros tratamientos antiangiogénicos incluyen las nuevas pequeñas moléculas como sorafenib y sunitinib, dirigidas contra múltiples receptores tirosin-kinasas (TKIs) que bloquean varios factores proangiogénicos, incluyendo el VEGFR y PDGFR. Aunque los estudios con sunitinib resultaron negativos, sorafenib puede jugar un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama en el futuro. Sorafenib está dirigido además contra dianas relacionadas con la proliferación de las células tumorales como Raf cinasa, KIT, Flt-3 y RET. Dos ensayos clínicos fase II recientemente comunicados evaluaron sorafenib en cáncer de mama metastásico. En uno de ellos, la combinación de sorafenib con capecitabina frente a capecitabina sola mejoró significativamente tanto la SLP como la TR (12). Asimismo, sorafenib en combinación con paclitaxel vs. paclitaxel sólo mejoró el tiempo hasta la progresión, aunque sin

diferencias estadísticamente significativas en SLP (13). La SLP en este estudio pudo haberse afectado por la elevada tasa de muertes (14%) en el brazo de sorafenib, muchas de ellas no relacionadas con el tratamiento. Actualmente se está evaluando la combinación de sorafenib y capecitabina en estudios fase III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-76.
2. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al: Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4966-72.
3. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-47.
4. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al: RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-60.
5. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 28:7s (abstr# 1005), ASCO 2010.
6. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
7. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4286-93.
8. Verma S, McLeod D, Batist G, et al: In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist* 2011;16:25-35.
9. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-94.

10. Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008;26:4672-8.
11. Gianni L, et al. First results of AVEREL, a randomized phase III trial to evaluate bevacizumab in combination with trastuzumab + docetaxel as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011 abstract S4-8, 2011.
12. Baselga J, et al. SOLTI-0701: A multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer Res Suppl* 69 (24): Abstract 45.
13. Gradishar W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer Res Suppl* 69 (24): Abstract 44, 2009.

Papel de los antiangiogénicos en el cáncer de ovario

A. CASADO HERRÁEZ, J. ZUGAZAGOITIA, P. GAJATE BORAU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos epiteliales de ovario son la cuarta causa más común de cáncer en mujeres y sin duda, la causa más letal de cáncer ginecológico en EE.UU., con unos 22.000 nuevos casos y 15.000 fallecimientos por año, aproximadamente. En el 2002, se registraron 204.000 nuevos casos y 125.000 muertes debidas a esta enfermedad en todo el mundo (1). Las mejoras introducidas en las técnicas quirúrgicas y en los regímenes de quimioterapia en las pasadas décadas han resultado en la mejora en el tratamiento del cáncer de ovario. Así, la tasa de supervivencia a 5 años ha mejorado de un 37% en los años 70 a un 45% en los años 90 (2). Sin embargo, no se ha podido conseguir un descenso sustancial en la mortalidad, ya que la mayoría de las enfermas continúan recayendo y finalmente fallecen por esta enfermedad a pesar de las remisiones que pueden obtenerse con los tratamientos de primera línea (3). Por lo tanto, es crítico identificar nuevas terapias con mayor eficacia antitumoral.

En los últimos años hemos mejorado el conocimiento de la biología de los tumores de ovario y los fenómenos de resistencia a fármacos, lo que ha permitido el desarrollo de las terapias dirigidas a dianas moleculares y un incremento importante en el número de nuevos compuestos estudiados en los últimos años. Es fundamental la identificación de subgrupos de pacientes basados en patrones genómicos y activación de vías bioquímicas que permitan diseñar ensayos clínicos apropiados para estos subgrupos. La selección de nuevos compuestos para estudios clínicos no debería de ser empírica, sino basarse en un conocimiento de la biología de los cánceres de ovario, particularmente de los factores que controlan el crecimiento tumoral y la resistencia al tratamiento (4). Muchas moléculas inhibitorias de pequeño tamaño y anticuerpos monoclonales que están dirigidas contra eventos cruciales moleculares, están actualmente en ensayos clínicos. Las áreas que más atención están recibiendo son: a) los mecanismos externos que afectan al crecimiento tumoral, como la angiogénesis; b) las

vías de señalización intracelulares; y c) cambios genéticos, somáticos o germinales, que pueden hacer a los cánceres de ovario más sensibles o resistentes a terapias específicas.

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos desde la vasculatura preexistente, es un componente crítico para el crecimiento tumoral y las metástasis. Este proceso está controlado por un número de citoquinas y factores genéticos, entre los cuales destaca los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores. La familia de factores de crecimiento vascular consiste al menos de 7 glicoproteínas estructuralmente parecidas. Las funciones de los VEGFs están mediadas por la unión a los receptores con actividad tirosina quinasa VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). Se piensa que el VEGFR-2 es responsable de la mayoría de los efectos proangiogénicos asociados a la actividad de VEGFs (5). Los efectos biológicos de los VEGFs incluyen la promoción de la proliferación de las células endoteliales, la migración, la invasión, y la supervivencia de los vasos sanguíneos inmaduros. Los VEGFs también incrementan la permeabilidad vascular y la vasodilatación. Se ha podido demostrar la expresión de VEGFR-2 en cáncer de ovario (6). Los VEGFs podrían potencialmente actuar como estímulo autocrino, protegiendo las células tumorales de la apoptosis e influyendo sobre el tumor a través de la angiogénesis.

Se han hallado niveles elevados de VEGFs en plasma en mujeres con cáncer de ovario, aunque la relación entre los niveles de VEGFs y la supervivencia no se ha establecido con solidez (7). Es muy probable que otros promotores de la angiogénesis, como el PDGF y FGF jueguen un papel. La angiogénesis inducida por VEGFs puede ser inhibida a través de terapia dirigida contra los VEGFs o contra sus receptores.

TERAPIA ANTIANGIOTÍCICA EN CÁNCER DE OVARIO

Sin duda, el anticuerpo monoclonal humanizado bevacizumab (Avastin®), que se une a los VEGFs circulantes, ha sido el compuesto más estudiado. En la tabla I se resumen los estudios fase III con Bevacizumab en cáncer de ovario. Este anticuerpo monoclonal se une y neutraliza todas las isoformas de VEGF-A. En contraste con este agente, las pequeñas moléculas inhibitoras de la actividad tirosina quinasa de los receptores para los VEGFs inhiben las vías de señalización del receptor hacia abajo. Las pequeñas moléculas inhibitoras tienen la potencial ventaja adicional de presentar actividad inhibitoria frente a otras tirosina quinasas (con frecuencia son agentes con actividad multidiana), y tal actividad inhibitoria múltiple podría contribuir a los efectos antitumorales. Los inhibidores de tirosina quinasa tienen la ventaja de la administración oral. Varias inhibidores de tirosina quinasas tienen actividad antiangiogénica, como es el caso de sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®), pazopanib (Votrient®) o BIBF 1120 (Intedanib, Vargatef®).

VEGF trap (AVE0005, Aflibercept) es una proteína recombinante de fusión de los dominios extracelulares de unión del VEGFR-1 y VEGFR-2 que está fusionada a las regiones constantes de la inmunoglobulina IgG que actúa como un receptor señuelo soluble, lo que modula la disponibilidad de los ligandos a los receptores. VEGF trap es capaz de unirse a VEGF-A, pero también a VEGF-B y al factor de crecimiento de las plaquetas. VEGF Trap posee una mayor afinidad por los ligandos VEGFs que los receptores (VEGFRs) y que los anticuerpos monoclonales como el bevacizumab.

BEVACIZUMAB EN LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Se ha podido observar una importante actividad clínica de bevacizumab como agente único, tanto para respuesta como para enfermedad estable en estudios fase II en cáncer de ovario recurrente, incluyendo enfermas platino-resistentes (8-10). En el estudio de Burger y

cols., en 62 enfermas con enfermedad platino-sensible o platino-resistente que no habían recibido más de dos tratamientos previos (8), con el tratamiento de bevacizumab a dosis de 15 mg/kg de peso cada 21 días, se observó una tasa de remisiones objetivas de un 21% y enfermedad estable en un 52% de las enfermas. El 40% de las enfermas estaban libres de progresión a los 6 meses y la mediana de PFS y de OS fueron 4,7 y 16,9 meses, respectivamente. Al menos cinco estudios prospectivos de fase II han sugerido que bevacizumab en combinación con quimioterapia (carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida, nab-paclitaxel, gemcitabina o topotecan) es efectivo en cáncer de ovario (10-13). El estudio randomizado fase III AURELIA (MO22224) suministrará información importante acerca del valor de añadir bevacizumab a la quimioterapia estándar en enfermas con carcinoma de ovario resistentes a platino. Los resultados se esperan para el 2012.

El impacto de la administración de bevacizumab en combinación con carboplatino AUC 4, días 1 y gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días seguido de bevacizumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable ha sido evaluado en el estudio fase III OCEANS en 484 enfermas recurrentes con enfermedad platino-sensible. El objetivo primario fue la SLP por RECIST. Objetivos secundarios han sido la SG, la tasa de respuestas, y su duración, así como la seguridad. La mediana de SLP fue 12,4 meses (95% IC, 11,4-12,7, [HR] 0,484, p < 0,0001) comparado con 8,4 meses (95% IC, 8,3-9,7), a favor del brazo con bevacizumab. La tasa de respuesta en el brazo con bevacizumab fue del 78,5% (RC 17%) comparado con 57,4% observado en el brazo de quimioterapia como modalidad terapéutica única (RC, 9%). La tasa de RG se incrementó en el brazo con bevacizumab en un 21% (p < 0,0001) (14).

BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE OVARIO

En 2010 se comunicaron en formato de abstract los resultados de dos estudios fase III de gran tamaño, el

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON BEVACIZUMAB EN CÁNCER DE OVARIO

Compuesto	Ensayo/patrocinador	Línea de tratamiento	Diseño	Objetivo primario	Estado actual
Bevacizumab (Avastin®)	GOG0218 (carboplatino y paclitaxel)	Primera	3 brazos, controlado con placebo	PFS	Presentado en ASCO 2010 (análisis de PFS) y publicado "on-line" (*)
Bevacizumab (Avastin®)	ICON 7 (ensayo GCIG) (carboplatino y paclitaxel)	Primera	2 brazos	PFS y OS	Presentado en ESMO e ICGS 2010 (análisis de PFS) y publicado "on-line" (*)
Bevacizumab (Avastin®)	Pharma OCEANS (carboplatino y gemcitabina)	Enfermedad recurrente	2 brazos	PFS	Presentado en ASCO 2011

(*) NEJM 365; 26 (Diciembre 29, 2011).

estudio GOG218 y el estudio ICON-7, en los que se ha usado bevacizumab en primera línea de tratamiento junto con carboplatino y paclitaxel así como terapia de mantenimiento tras finalizar quimioterapia (15,16). Ambos estudios tienen algunas diferencias, tanto en el diseño como en la dosis de bevacizumab administrada (15 mg/kg en el estudio del GOG frente a 7,5 mg/kg en el estudio ICON-7). En la tabla II se recogen las diferencias más importantes entre ambos estudios. Los dos ensayos han demostrado un retraso significativo en la supervivencia libre de progresión con la terapia prolongada de bevacizumab, lo que ha confirmado la relevancia de la terapia dirigida frente a la angiogénesis en cáncer de ovario. A finales de diciembre de 2011 se han publicado ambos estudios (17,18). En el estudio Americano se incluyeron 1.873 pacientes que fueron asignadas aleatoriamente a carboplatino-taxol (grupo control), a carboplatino taxol y bevacizumab (15 mg/kg) administrado concomitantemente y seguido de placebo o a quimioterapia convencional con bevacizumab concomitante y como mantenimiento. La mediana de SLP fue de 10,3, 11,2, y 14,1 meses, respectivamente. En el análisis de la SLP en el que los datos de las enfermas en las que el incremento del CA12.5 fue omitido, la mediana de SLP fue de 12,0 meses en el grupo control y de 18,0 meses en el grupo que recibió tratamiento con bevacizumab concomitante y de mantenimiento (HR, 0,645; 95% CI, 0,551 a 0,756; $p < 0,001$). Las tasas de perforación gastrointestinal y fístula en los dos brazos con bevacizumab fue casi el doble de la observada en el grupo control, pero en cualquier caso menor de un 3%, consistentes con tasas observadas en tumores metastásicos no ginecológicos.

TABLA II

DIFERENCIAS MÁS IMPORTANTES ENTRE LOS ESTUDIOS GOG0218 E ICON-7

	GOG0218	ICON 7
Reclutamiento/brazos	1.873/3	1.528/2
Citoreducción óptima	35%	74%
Histología serosa	85%	69%
Histología células claras	1%	8%
Dosis de Bevacizumab	15 mg/m ²	7,5 mg/m ²
Tratamientos planeados de Bevacizumab	5 + 16	5 + 13
Control de placebo	Sí	No
Criterio de progresión por CA12.5	Sí	No

En el estudio ICON-7 un total de 1.528 enfermas fueron asignadas a carboplatino (AUC, 5 ó 6) y taxol (175 mg/m²), cada 3 semanas, 6 ciclos, o a este mismo régimen más bevacizumab (7,5 mg por kg), administrado concomitante cada 3 semanas por 5 ó 6 ciclos y de mantenimiento hasta 12 ciclos adicionales como máximo. El objetivo primario fue la SLP. La mediana de SLP fue de 17,3 meses en el grupo de terapia estándar y de 19,0 meses en el grupo que recibió bevacizumab (HR para la progresión o muerte en el grupo de bevacizumab, de 0,81; 95% IC, 0,70 a 0,94; $p = 0,004$). Entre las

enfermas de mayor riesgo para la progresión, la SLP fue de 10,5 meses con terapia estándar, comparado con 15,9 meses con la adición de bevacizumab (HR para progresión o muerte en el grupo de bevacizumab, del 0,68; 95% IC, 0,55 a 0,85; $p < 0,001$). En cuanto al análisis de SG, entre las pacientes con mayor riesgo de progresión o de peor pronóstico, se constataron 188 muertes (109 en el brazo estándar y 79 en el del grupo de bevacizumab). La mediana de supervivencia global fue de 28,8 meses en el grupo de tratamiento estándar y de 36,6 meses en el grupo de pacientes que recibió bevacizumab (la HR para fallecimiento en el grupo de bevacizumab fue de 0,64; 95% IC, 0,48 a 0,85; $p = 0,002$). Datos maduros de SG se estima estarán disponibles en 2013.

El tratamiento en primera línea de cáncer de ovario con bevacizumab combinado con carboplatino y taxol constituye una opción terapéutica válida, y de hecho, recientemente la Comisión Europea ha incluido bevacizumab a dosis de 15 mg/kg de peso en primera línea de cáncer de ovario entre sus indicaciones ("Commission implementing decision of 19th December 2011"). A la luz de estos resultados, el tratamiento con carboplatino, taxol y bevacizumab puede ser considerado rama control para futuros estudios fase III. Además, el conjunto de los estudios fase III con bevacizumab proporcionan un apoyo muy sólido para continuar investigando intervenciones terapéuticas orientadas a inhibir los procesos de angiogénesis tumoral. Estos grandes ensayos se han acompañado de una importante investigación translacional. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, a pesar de estos positivos resultados, en el futuro tendrá que buscarse una respuesta para las siguientes cuestiones: ¿cuáles son las dosis, el esquema de administración y la duración de la terapia con bevacizumab más adecuadas? Es posible que el mantenimiento de la administración de bevacizumab hasta la progresión fuera más beneficioso para las enfermas. También sería importante identificar características moleculares, biomarcadores que nos permitieran conocer cuáles son las enfermas que más probablemente se beneficiarán del tratamiento con bevacizumab, cómo integrar esta terapia con modalidades terapéuticas tales como quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia intraperitoneal, así como su estudio con otros agentes novedosos que podrían tener un papel en cáncer de ovario en un futuro próximo. Por último, la resistencia a los compuestos antiangiogénicos finalmente ocurre; sin embargo, los mecanismos subyacentes a este proceso de resistencia son poco conocidos (19).

OTROS ANTIANGIOGÉNICOS EN DESARROLLO EN CÁNCER DE OVARIO

Con respecto a otros agentes antiangiogénicos, se dispone de una menor información acerca de VEGF trap, previamente mencionado. VEGF trap puede reducir la ascitis además de la carga tumoral en modelos preclínicos (20,21). En un estudio fase II en enfermas con carcinoma de ovario recurrente resistente a platino en el que se administró VEGF trap a dosis de 2 ó 4

mg/kg de peso cada dos semanas vía intravenosa, se observó una tasa de remisión del 8% y una tasa de beneficio clínico del 41% a las 4 semanas, con resolución de la ascitis en el 29% de las enfermas (22).

Varios estudios con inhibidores de tirosina quinasa con actividad antiangiogénica mediada por su capacidad inhibitoria sobre los receptores (VEGFRs) están en marcha. Los resultados de un estudio fase II han mostrado que Pazopanib tiene actividad en cáncer de ovario recurrente. Pazopanib inhibe la actividad tirosina quinasa asociada a VEGFRs, PDGFR y c-kit. En enfermas recurrentes platino-sensibles y platino-resistentes con enfermedad medible, el tratamiento con Pazopanib a dosis de 800 mg diarios irrogó una tasa de respuestas del 18%. 11 de 36 enfermas evidenciaron una remisión por criterios de CA12.5, con una mediana hasta la respuesta de 29 días y una mediana de duración de respuesta de 113 días (23). Pazopanib está siendo evaluado en enfermas con cáncer de ovario platino resistente-refractario en al menos tres ensayos clínicos. En el estudio EORTC 55092 fase Ib-II, las pacientes reciben tratamiento con Pazopanib concomitante con carboplatino-taxol semanal, y como mantenimiento. Una vez finalizada la fase Ib, se procederá a la comparación en un estudio randomizado de fase II, de carboplatino-taxol semanal frente al mismo régimen semanal en combinación con Pazopanib. En Alemania se está llevando a cabo un estudio fase I/II con Pazopanib y ciclofosfamida metronómica en esta población de pacientes (PACOVAR trial).

Pazopanib e Intedanib (BIBF 1120, Vargatef®) están actualmente siendo evaluados en estudios fase III en cáncer de ovario (Tabla III). Este último agente, Intedanib, es un agente triple inhibidor de VEGFR, PDGFR y FGFR que ejerce una inhibición sostenida del VEGFR con un buen perfil de toxicidad a dosis de hasta 250 mg diarios dos veces al día (24). Este fármaco ha sido evaluado como terapia de mantenimiento en enfermas recurrentes en un estudio fase II controlado con placebo (25,26). 83 enfermas que habían respondido a la terapia previa (segunda línea) fueron asignadas de manera aleatoria a recibir 250 mg, dos veces al día, durante 9 meses, o placebo. La PFS a las 36 semanas en las enfermas tratadas con BIBF 1.120 como mantenimiento fue de 16,3

% frente a un 5,0% para placebo (HR, 0,65; 95% IC, 0,42 a 1,02; p = 0,06).

Cediranib (AZD2171, Recentin®, Astra-Zeneca) también ha demostrado una actividad relevante en cáncer de ovario recurrente. Estudios fase II han demostrado eficacia en enfermas recurrentes platino sensibles y platino resistentes. A dosis de 30 mg diarios, Cediranib mostró eficacia, alcanzando remisiones objetivas en el 18,5% de las enfermas (27) y enfermedad estable en un 41% en enfermas platino-sensibles y 29% en enfermas platino-resistentes (28). Cediranib, a dosis de 20 mg, ha estado bajo evaluación en un estudio randomizado fase III, controlado con placebo, en enfermas que recurren más allá de los seis meses tras una primera línea de tratamiento basado en carboplatino y taxol (estudio ICON-6), aunque este estudio ha sido recientemente cerrado prematuramente.

Sorafenib (Nexavar®) es un inhibidor multiquinasa con actividad frente a VEGFR, PDGFR, Flt3, c-Kit y Raf. Resultados provenientes de dos estudios fase II con sorafenib en pacientes con cáncer de ovario recurrente sugieren que este agente tiene una modesta actividad en cáncer de ovario. Sorafenib se administró a dosis de 400 mg dos veces al día a 71 enfermas, de las cuales 51 presentaban enfermedad medible. Se observaron dos remisiones parciales (3,4%, IC 90%, 1-10%), 20 mostraron enfermedad estable y 30 pacientes progresaron (29). Este agente ha sido testado en combinación con gemcitabina. Aunque el estudio no alcanzó sus objetivos primarios de eficacia, la combinación de sorafenib y gemcitabina se asociaron a unas tasas altas de estabilización superior a 6 meses (23,3% de las enfermas) y respuesta por criterios de CA12.5 (27,9%) (30). En enfermas con cáncer de ovario resistente tratadas con tres o menos tratamientos previos, Sorafenib ha sido combinado con topotecan semanal (3,5 mg/m²) en estudios fase I/II. La reducción de dosis de Sorafenib a 400 mg es necesaria en esta combinación. La toxicidad fue relativamente importante con una eficacia moderada (31).

Sorafenib ha sido investigado en 240 enfermas con cáncer de ovario como tratamiento de consolidación o mantenimiento tras una primera línea de tratamiento, en enfermas en remisión completa, en el contexto de un estudio randomizado fase IIb (estudio BAY 43-

TABLA III

TKIS CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA EN DESARROLLO EN CÁNCER DE OVARIO

Compuesto	Ensayo/patrocinador	Línea de tratamiento	Diseño	Objetivo primario	Estado actual
Cediranib (AZD2171 Recentin®)	ICON-6 (Ensayo GCIG)/ Tratamiento basado en platino	Recurrente (segunda línea, platino sensibles)	3 brazos, controlado placebo	PFS y OS	Cerrado prematuramente
Pazopanib (Votrient®)	Pharma/AGO-OVAR 16	Primera línea (sólo mantenimiento)	2 brazos, controlado con placebo	PFS	Cerrado
BIBF 1120 (Intedanib, Vargatef®)	AGO-OVAR 12 Carboplatino y paclitaxel	Primera línea	2 brazos controlado con placebo	PFS	Cerrado

9006/12007), cuyo objetivo principal es la SLP. Los resultados se esperan en 2012.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE ANGIOPOYETINAS

Mientras que en los últimos años, los VEGFs y sus receptores ha sido objeto de múltiples estudios, recientemente la vía angiopoyetinas-receptor Tie2 está ganando interés en cáncer. La angiogénesis tumoral es un proceso complejo y la intervención terapéutica sobre otras vías de señalización podrían incrementar la eficacia o evitar mecanismos de escape. Un área de investigación actual es el eje angiopoyetinas-receptor Tie2. Se conocen tres angiopoyetinas humanas, Ang-1, Ang-2 y Ang-4, que son ligandos del receptor Tie2, el cual se expresa en células endoteliales, algunas células hematopoyéticas y linfáticas. El receptor Tie2 está ligado a un número de señalizaciones bioquímicas que conducirían a un incremento de la supervivencia endotelial, proliferación y motilidad, lo que promovería los fenómenos de angiogénesis. La Ang-2, que está habitualmente elevada en las localizaciones donde se producen fenómenos de angiogénesis, podría ser la angiopoyetina más importante en situaciones de benignidad y malignidad. En modelos preclínicos, la administración sistémica de inhibidores selectivos de la Ang-1 e inhibidores duales de la Ang-2/Ang-1 han conducido a la supresión de la angiogénesis y el crecimiento tumoral (32). El papel exacto de las angiopoyetinas en cáncer de ovario no se conoce totalmente. La evidencia actual sugiere que la Ang-2 se expresa uniformemente en la vasculatura del tumor y se ha podido establecer una interacción entre los VEGFs y la angiopoyetina 2.

El AMG 386 (2xCon4C) es el primer fármaco en su clase, antagonista de la angiopoyetina, obtenido por ingeniería mediante la fusión de un dominio truncado humano Fc de IgG1 a cuatro copias de un péptido sintético anti-angiopoyetina ("peptibody"). Esta proteína es capaz de unirse con intensidad a la Ang-2 y más débilmente a la Ang-1, secuestrando ambas angiopoyetinas e impidiendo su unión al receptor Tie2. Recientemente, se ha evaluado la seguridad, farmacocinética y actividad de AMG 386 en régimen semanal en tumores sólidos en el contexto de un estudio fase I (33). El fármaco es bien tolerado, con un perfil de toxicidad diferente de los compuestos antiangiogénicos que actúan a través del eje VEGFs-VEGFRs, modifica la vascularización tumoral y tiene actividad antitumoral. AMG 386 se ha administrado como monoterapia a dosis entre 0,3 y 30 mg/kg de peso, sin identificarse una dosis máxima tolerada. Este fármaco se ha testado a dosis de 3 ó 10 mg/kg de peso en combinación con motesanib, bevacizumab, sorafenib o sunitinib. AMG 386 a dosis de 15 mg/kg de peso también está siendo estudiado con diferentes esquemas de quimioterapia, tales como carboplatino y taxol, doxorubicina liposomal pegilada o topotecan en enfermas con cáncer de ovario. Se ha observado que la administración de AMG 386 a dosis de 10 mg/kg y semana en combinación con esquemas de quimioterapia tipo FOLFOX, carboplatino y taxol o taxotere en enfermos con tumores

sólidos es segura, efectiva y sin aparentes interacciones farmacocinéticas entre AMG 386 y los agentes de quimioterapia estudiados (34).

En 161 enfermas con cáncer de ovario recurrente, AMG 386 ha sido administrado a dosis de 3 ó 10 mg/kg de peso y taxol semanal a dosis de 80 mg/kg de peso (tres semanas consecutivas con una de descanso) en un estudio fase II controlado con placebo. El fármaco fue bien tolerado (los trastornos más comunes fueron edema periférico e hipopotasemia), el estudio sugirió eficacia antitumoral y un posible efecto dosis-respuesta (35). Con el aumento de la exposición de AMG 386 (área bajo la curva) podría haber una mayor eficacia, por lo que dosis mayores de 10 mg/kg de peso deben ser evaluadas (36). AMG 386 continúa bajo un importante programa de desarrollo en cáncer de ovario en el momento actual, incluyendo un estudio fase III en primera línea de gran tamaño (estudio TRINOVA-3/ENGOT-ov2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin D, Bray M, Ferlay F, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Bukowski RM, Ozols RF, Markman M. The management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2007;34:S1-15.
3. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: Current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006;33:S3-11.
4. Trimble EL, Birrer JM, Hoskins W, et al. Current academic clinical trials in ovarian cancer. *Gynecologic Cancer intergroup and US National Cancer Institute. Clinical Trials Planning meeting May 2009. International Journal of Gynecological Cancer*, 2010;20(7):1290-8.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
6. Spannuth WA, Nick AM, Jennings NB, et al. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 2009;124:1045-53.
7. Oehler MK, Caffier H. Prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5109-12.
8. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-71.
9. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-6.
10. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
11. Michá JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. A phase II study of outpatient first line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:771-6.
12. Chura JC, Van Iseghem K, Downs LS Jr, et al. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:326-30.
13. McGonigle KF, Muntz HG, Vuky JL, et al. Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum refractory ovarian cancer or peritoneal cancer (OC) [abstract 5551]. *J Clin Oncol* 2008;26:305s.
14. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl:abstr LBA5007).

15. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of Bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol (Suppl)* 2010;28 (18S): LBA1 (pág. 946s).
16. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON-7: a phase III Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (ESMO 2010). *Ann Oncol* 21;2010 Suppl 8 viii2 LBA4.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2011;365:26.
18. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2011;365:26.
19. Banerje S, Gore M. The future of targeted therapies in ovarian cancer. *The Oncologist* 2009;14: 706-16.
20. Byrne AT, Ross L, Holash J, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2003;9:5721-8.
21. Hu L, Hofmann J, Holash J, et al. Vascular endothelial growth factor trap combined with paclitaxel strikingly inhibits tumor and ascites, prolonging survival in a human ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2005;11:6966-71.
22. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. VEGF-Trap for patients (pts) with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC): Preliminary results of a randomized, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25 (18 suppl): Abstract 5508.
23. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119(1):32-7.
24. Antoniu SA, Kolb MR. Indetanib, a triple kinase inhibitor of VEGFR, FGFR and PDGFR for the treatment of cancer and idiopathic pulmonary fibrosis. *IDrugs* 2010;13(5):332-45.
25. Ledermann JA, Rustin GJ, Hackshaw A, et al. A randomized phase II placebo-controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2009;27(15 suppl): Abstract 5501.
26. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3798-804.
27. Matulonis UA, Berlin ST, Krasner CN, et al. Cediranib (AZD2171) is an active agent in recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl): Abstract 5501.
28. Hirte H, Vidal L, Fleming GF, et al. A phase II study of Cediranib (AZD2171) in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: Final results of a PMH, Chicago and California consortia trial. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl): Abstract 5521.
29. Matei D, Sill MW, Lankes HA, et al. Activity of Sorafenib in recurrent ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a gynecologic oncology group trial. *J Clin Oncol* 2011;29(1):69-75.
30. Welch SA, Hirte HW, Elit L, et al. Sorafenib in combination with gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer: a study of the Princess Margaret Hospital Phase II Consortium. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(5):787-93.
31. Ramasubbaiah R, Perkins SM, Schilder J, et al. Sorafenib in combination with weekly topotecan in recurrent ovarian cancer, a phase I/II study of the Hoosier Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):499-504.
32. Oliner J, Min H, Leal J, et al. Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiopoietin-2. *Cancer Cell* 2004;6:507-16.
33. Herbst RS, Hong D, Chap L, et al. Safety, pharmacokinetics and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumours. *J Clin Oncol* 2009;27:3557-65.
34. Mita AC, Takimoto CH, Mita M, et al. Phase 1 study of AMG 386, a selective angiopoietin 1/2-neutralizing peptibody, in combination with chemotherapy in adults with advanced solid tumours. *Clin Cancer Res* 2010;16(11):3044-56 (Epub 2010 May 25).
35. Karlan BY, Oza AM, Richardson GE, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of AMG 386 Combined With Weekly Paclitaxel in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2011 Dec 19 [Epub ahead of print].
36. Lu JF, Rasmussen E, Karlan BY, et al. Exposure-response relationship of AMG 386 in combination with weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer and its implication for dose selection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 Jan 1 [Epub ahead of print].

Cáncer de mama metastásico HER2+

J. ALBANELL MESTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

Trastuzumab es el fundamento de la terapia del cáncer de mama metastásico HER2+. Sin embargo, hay un grupo importante de mujeres con resistencia primaria a trastuzumab y, en aquellas sensibles, se desarrolla de manera virtualmente universal resistencia secundaria. Por ello, es una prioridad el desarrollo de nuevas terapias anti-HER2 para mejorar los resultados actuales. Entre estas nuevas terapias figuran: inhibidores de tirosina cinasa (lapatinib -aprobado en combinación con capecitabina en segunda línea-, neratinib), anticuerpos dirigido a otros epítomos de HER2 (pertuzumab), conjugados de droga-anticuerpo (trastuzumab-DM1), e inhibidores de heat shock protein 90 (tanespimicina). Centramos esta presentación en dos de estos fármacos, pertuzumab y T-DM1, con los que se han presentado resultados particularmente relevantes en el año 2011.

PERTUZUMAB

Entre las nuevas terapias anti-HER2 en desarrollo, ha destacado este año el anticuerpo pertuzumab, dado que los resultados del ensayo pivotal CLEOPRATA recientemente publicados en *New England Journal of Medicine* muestran que la adición de este anticuerpo a la terapia estándar de primera línea del cáncer de mama HER2+ aumenta de manera clínicamente y estadísticamente significativa la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (análisis interino de este endpoint).

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un epítipo del dominio extracelular de HER2 distinto a trastuzumab. Al igual que trastuzumab, pertuzumab estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. El principal mecanismo de acción distintivo de pertuzumab frente a trastuzumab es que pertuzumab previene la formación de dímeros de HER2 con otros receptores de la familia HER, particularmente impide la formación de los dímeros HER2/HER3 que son los que tienen mayor capacidad mitogénica. El

hecho de que los mecanismos de acción de pertuzumab y trastuzumab son complementarios gracias a su unión a distintos epítomos de HER2, se traduce en una mayor actividad antitumoral de la combinación de ambos frente a cada uno por separado en modelos HER2+.

En ensayos fase II en enfermedad metastásica HER2+, la combinación de pertuzumab-trastuzumab es activa en pacientes previamente tratadas con trastuzumab, y el perfil de toxicidad es aceptable. La tasa de respuestas objetivas fue del 24,2%, y la tasa de beneficio clínico del 50%. En otro estudio en pacientes que progresaron a trastuzumab (sin pertuzumab), y posteriormente a pertuzumab (sin trastuzumab), la reintroducción de trastuzumab manteniendo el pertuzumab resultó en una tasa de respuestas del 21,4% y una tasa de control clínico del 42,9%.

En el estudio CLEOPRATA se randomizaron 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ a recibir una primera línea de tratamiento con placebo más trastuzumab más docetaxel (grupo control) o pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (grupo de pertuzumab). El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de progresión medida por revisores independientes. Entre los objetivos secundarios se incluía: supervivencia global, supervivencia libre de progresión medida por los investigadores, tasa de respuestas objetivas y seguridad. El perfil de seguridad fue en general similar entre los dos brazos. En el brazo de pertuzumab hubo mayores tasa de diarrea grado 3 ó superior y neutropenia febril, pero no hubo incremento de disfunción de ventrículo izquierdo. El número de mujeres que habían recibido previamente quimioterapia con trastuzumab adyuvante o neoadyuvante era bajo, pero era importante analizar el papel de la combinación con pertuzumab en este subgrupo; la hazard ratio para el endpoint principal (supervivencia libre de progresión) fue de 0,62, muy similar al grupo de mujeres sin exposición previa a trastuzumab (hazard ratio, 0,60).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12,4 meses en el grupo control, *versus* 18,5 meses en

el grupo de pertuzumab (hazard ratio para progresión o muerte, 0,62; 95% CI, 0,51 a 0,75; $p < 0,001$). Por tanto, la mediana de incremento de supervivencia libre de progresión es de 6,1 meses en valores absolutos, una cifra relevante, aún más si consideramos que gran parte de esta ganancia ocurre tras detener la quimioterapia y siguiendo con los dos anticuerpos solos. El análisis interino de supervivencia global mostró una fuerte tendencia a favor del grupo de pertuzumab. Este análisis interino se realizó después de 165 eventos (43% de los necesarios para el análisis final pre-especificado). El número de muertes en el grupo control en el momento del análisis era de 96 en el grupo control versus 69 en el grupo de pertuzumab. La hazard ratio fue de 0,64 (95% CI, 0,47 a 0,88; $p = 0,005$); pese a este valor de la 'p', el grado de significación estadístico no traspasa la frontera de O'Brien-Fleming de este análisis interino (hazard ratio, $\leq 0,603$; $P \leq 0,0012$), si bien la tendencia a favor del brazo de pertuzumab es muy fuerte. La tasa de respuestas objetivas fue del 69,3% en el grupo control group versus 80,2% en el grupo de pertuzumab group (95% CI, 4,2 a 17,5; $p = 0,001$). Estos resultados del grupo pertuzumab, sin precedentes en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+ desde la incorporación del régimen taxano/trastuzumab como terapia estándar, pueden cambiar la práctica clínica del tratamiento del cáncer de mama HER2+ en primera línea, y abren las puertas a ensayos adicionales con combinaciones de trastuzumab, pertuzumab y otras quimioterapias.

TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1)

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un fármaco que conjuga el agente citotóxico DM1 (derivado de maitansina) con el anticuerpo trastuzumab. En estudios preclínicos se ha confirmado que los mecanismos de acción antitumorales de T-DM1 son el resultado de la combinación de los dos agentes que lo componen, y esta combinación ejerce actividad antitumoral potente en modelos de resistencia a trastuzumab y a lapatinib. En modelos de sensibilidad a trastuzumab, T-DM1 es más eficaz que trastuzumab.

A nivel clínico, T-DM1 tiene un perfil farmacocinético consistente y la exposición sistémica a DM1 es mínima y no acumulativa. En ensayos fase I y II de T-DM1 sólo o combinado con paclitaxel, docetaxel, y pertuzumab se ha constatado su actividad y seguridad en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2+. En monoterapia, es un fármaco bien tolerado a una dosis de 3,6 mg/kg intravenoso cada tres semanas, y, en pacientes pre-tratadas con trastuzumab (algunas con trastuzumab y lapatinib), aporta unas tasas de respuestas objetivas que oscilan entre un 25,0% y un 37,5%, y tasas de beneficio clínico que oscilan entre 46,4% y un 73%. Esta magnitud de beneficio clínico en esta población

previamente tratada no tiene precedentes con otros fármacos. Hay dos ensayos randomizados fase III cuyos resultados ayudarán a determinar su posicionamiento en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+: el ensayo EMILIA, que evalúa T-DM1 comparado con lapatinib y capecitabina, y el ensayo MARIANNE, que evalúa T-DM1 y placebo versus T-DM1 y pertuzumab versus trastuzumab y un taxano. Hay otros ensayos en marcha adicionales con T-DM1 en enfermedad metastásica. Sin duda, T-DM1 tiene el potencial de mejorar adicionalmente la evolución clínica de las mujeres con cáncer de mama metastásico HER2+ y los estudios en curso definirán su papel en los años venideros.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol* 2003;532:253-68.
2. Albanell J, Montagut C, Jones ET, et al. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of pertuzumab (rhuMab 2C4) and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2008 May 1;14(9):2726-31.
3. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*; 2011
4. Burris HA 3rd., Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:398-405.
5. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi G, et al. Pertuzumab Monotherapy Following Trastuzumab-Based Treatment and Subsequent Reintroduction of Trastuzumab: Activity and Tolerability in Patients With Advanced HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* (en prensa).
6. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1131-7.
7. Krop I, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a novel HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer who were previously treated with an anthracycline, a taxane, capecitabine, lapatinib, and trastuzumab [abstract 2770]. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; Milan, Italy, October 8-12, 2010.
8. Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, a HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2698-704.
9. Lewis PhillipsGD, LiG, DuggerDL, CrockerLM, ParsonsKL, MaiE, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280-90.
10. Perez EA, Dirix L, Kocsis J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study [abstract LBA3]. European Society of Medical Oncology, Milan, Italy, October 8-12, 2010.

Papel de los antiangiogénicos en el cáncer de pulmón

J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye hoy día la principal causa de muerte por cáncer en nuestro medio. Hasta un 85% de los casos corresponden a cáncer de pulmón no de célula pequeña (CPNCP) y se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica al diagnóstico. Desde que en 1995 un meta-análisis demostrara que el tratamiento quimioterápico aportaba beneficios significativos aunque clínicamente modestos en supervivencia y calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte (1), los dobles de platino han constituido el tratamiento estándar para la primera línea de enfermedad avanzada. En la época en la que el CPNCP se consideraba una entidad homogénea, el tratamiento quimioterápico ofrecía medianas de supervivencia que no superaban los 8-10 meses, y ningún doblete de platino lograba demostrar superioridad (2). En este contexto, la idea general era que el beneficio basado en el tratamiento quimioterápico había alcanzado un "plateau" y por tanto era necesario investigar nuevas opciones terapéuticas.

Es ampliamente conocido que el VEGF es el principal regulador de la angiogénesis y que este proceso es crucial en el desarrollo de la gran mayoría de tumores sólidos, incluido el cáncer de pulmón. De hecho, la expresión de VEGF y la densidad microvascular son factores pronósticos independientes en CPNCP (3). Bevacizumab ha demostrado de forma consistente claros beneficios en supervivencia en combinación con quimioterapia, siendo el primer fármaco que logró superar la clásica barrera de los 12 meses de mediana de supervivencia global en CPNCP.

Desde entonces, otros fármacos con diana en el VEGF se han testado en el contexto del CPNCP con diferentes resultados.

PAPEL DE BEVACIZUMAB

A raíz de los resultados del estudio fase II (4), se publicó un primer estudio fase III (E4599) llevado a

cabo por el grupo ECOG (5). Un total de 875 pacientes con ECOG 0-1 diagnosticados de CPNCP estadio IIIB o IV fueron aleatorizados a recibir 6 ciclos de carboplatino y plitaxel (CP) ± bevacizumab a 15 mg/kg con el objetivo primario de demostrar un incremento del 25% en la supervivencia global para la rama CP + bevacizumab. Los pacientes en dicho brazo continuarían recibiendo bevacizumab 15 mg/kg/3 semanas hasta progresión. Con el objetivo de evitar complicaciones hemorrágicas y sobre todo la HPS, se establecieron estrictos criterios de inclusión, no permitiéndose la participación en el estudio a pacientes con tumores escamosos, historia de hemoptisis activa, coagulopatía congénita o adquirida (anticoagulación) así como la presencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) e historia de cardiopatía clínicamente significativa y/o hipertensión arterial no controlada. Bevacizumab incrementó de forma estadísticamente significativa la mediana de supervivencia global en dos meses (12,3 vs. 10,3 meses; HR 0,79, IC 95% 0,67-0,92, p = 0,003), siendo el primer estudio aleatorizado que demostró un incremento en supervivencia global con la adición de una terapia diana dirigida en CPNCP. Igualmente, demostró beneficio en SLP (6,2 vs. 4,2 meses; HR 0,66, IC 95% 0,57-0,77, p < 0,001) con tasas de respuestas de 35 vs. 15% respectivamente (p < 0,001).

Con un diseño similar, se llevó a cabo un segundo ensayo fase III confirmatorio en Europa, el estudio AVAiL (6). En esta ocasión el estudio estaba constituido por cuatro ramas, a las cuales 1.043 pacientes fueron aleatorizados a recibir cisplatino (80 mg/m²) y gemcitabina (1.250 mg/m²) con o sin bevacizumab, explorando dos niveles de dosis (15 y 7,5 mg/kg) o placebo. A diferencia del E4599, el objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión. Aunque con criterios de inclusión y exclusión muy similares, existían pequeñas connotaciones a destacar respecto al estudio E4599. En primer lugar el estudio estaba compuesto por un perfil de pacientes algo más favorable en lo que se refiere a características clínicas, con pacientes más jóvenes

(mediana de edad 57-59 vs. 63 años), 8% estadios IIIB sin derrame pleural (0% en E4599), mayor proporción de histología adenocarcinoma y más pacientes no fumadores. Por otra parte se incluyó una característica radiológica basal como criterio de exclusión, de tal manera que se excluyeron aquellos tumores con invasión y/o amputación de grandes vasos. Una vez más, el estudio fue positivo para su objetivo primario, con medianas de supervivencia libre de progresión de 6,7 y 6,5 vs. 6,1 meses para las ramas 15 y 7,5 mg/kg vs. placebo respectivamente (HR 0,75 IC 95% 0,62-0,91, $p = 0,003$ y HR 0,82 IC 95% 0,68-0,98, $p = 0,03$). El estudio no estaba diseñado para comparar ambas dosis de bevacizumab por lo que carecía de potencia estadística suficiente para establecer conclusiones a este respecto. Asimismo, hubo un incremento significativo en las tasas de respuestas (30,4, 34,1 y 20,1% para las dosis de 15, 7,5 mg/kg y placebo respectivamente). No obstante, no hubo beneficio en supervivencia global (datos publicados a posteriori), con medianas para la población por intención de tratamiento (ITT) de 13,4, 13,6 y 13,1 meses para el brazo de 15, 7,5 y placebo respectivamente (HR 1,03 IC 95% 0,86-1,23, $p = 0,761$ y HR 0,93 IC 95% 0,78-1,11, $p = 0,42$ para la dosis de 15 y 7,5 mg/kg respecto a placebo) (7). Estos resultados pueden ser en parte debidos a que una proporción notablemente elevada de los pacientes que participaron en el estudio (62%) recibieron 2 o más líneas sucesivas de tratamiento. De hecho, un subanálisis exploratorio restringido a los pacientes que recibieron una única línea de tratamiento ($n = 395$; 272 CG + bevacizumab y 123 CG + placebo) mostraba una clara separación en las curvas de supervivencia (8,7 vs. 7,4 meses), si bien dichos resultados no alcanzaron la significación estadística probablemente por el pequeño tamaño muestral (HR 0,84, $p = 0,20$) (7).

En relación a los efectos adversos, en el estudio E4599, la incidencia de toxicidad hematológica en forma de neutropenia y trombocitopenia fue significativamente superior para la rama de bevacizumab. Especial atención merece la neutropenia, con una incidencia del 25,5% vs. 16,8% para eventos grado (G) 4 (CP + bevacizumab vs. CP, $p = 0,002$) y 5 casos de neutropenia G5 en la rama bevacizumab. Otros efectos adversos más conciadamente asociados a bevacizumab como hipertensión y proteinuria también presentaron una incidencia estadísticamente superior pero fueron fácilmente manejables y no requirieron suspensión de tratamiento. La incidencia de eventos hemorrágicos G3 fue de 4,4% para la rama bevacizumab y 0,7% para CP ($p < 0,001$). Cabe destacar la importancia de la HPS como evento hemorrágico mayor, con una incidencia total de 1,9%. Si bien los estrictos criterios de inclusión lograban disminuir su incidencia (9,1% en el estudio fase II), esta siguió siendo notable ya que de los 8 casos totales, 5 de ellos fueron HPS grado 5 (1,2%). Estos resultados motivaron la publicación (años más tarde) de un primer análisis exploratorio de la relación entre posibles características radiológicas basales e incidencia de HPS (8). Con un diseño de casos y controles emparejados y compuesto por la población de los estudios fase III y fase II, se objetivó que la presencia de cavitación sobre la

tumoración primaria incrementaba significativamente el riesgo de hemoptisis severa (OR 9,6, $p = 0,034$) para la población del estudio E4599.

Por otra parte el estudio AVAiL presentó un perfil de toxicidad similar en términos generales, aunque con ciertos matices importantes que cabe destacar. La incidencia de neutropenia G3 y 4 fue significativamente superior en las dos ramas que contenían bevacizumab (36, 40 y 32% para 15, 7,5 mg/kg y placebo) si bien no existieron grandes diferencias en los casos de fiebre neutropénica (2, 2 y 1% respectivamente) y hubo un único caso de fiebre neutropénica (FN) grado 5. No hubo un incremento significativo en los eventos tromboembólicos ni en las perforaciones GI (datos no aportados por E4599). En lo que a HPS se refiere, su incidencia fue de 0,9 y 1,2% para la rama de 15 y 7,5 mg/kg respectivamente, sin diferencias significativas con la rama placebo (0,3%). Igual que ocurría con el estudio E4599 la mayoría fueron G5 (1,2, 0,9 y 0,3% respectivamente). Vemos que la incidencia es similar aunque discretamente inferior en este estudio, con el importante matiz de que un 9% de pacientes iniciaron terapia anticoagulante a dosis plenas a lo largo del estudio y ninguno de estos pacientes desarrollo hemoptisis clínicamente significativa.

OTROS ANTIANGIOGÉNICOS

A pesar de los buenos resultados obtenidos en los estudios pivotaes, refrendados por los estudios de uso expandido, con bevacizumab, el beneficio clínico no deja de ser modesto y transitorio, probablemente como consecuencia del desarrollo de mecanismos de resistencia. Entre los mecanismos de resistencia a las terapias anti-VEGF postulados se encuentran la sobreexpresión de señales proangiogénicas compensatorias como PDGF y FGF. Como consecuencia, se han diseñado fármacos multitargets capaces de inhibir estas señales.

Comentaremos los diferentes estudios llevados a cabo en este contexto y sus resultados (Tabla I), mostrando el papel de la terapia antiangiogénica en cáncer de pulmón.

Tabla I

Agente	N	Respuesta	SD (%)	PFS (meses)	OS (meses)
Sorafenib	15	13	46	5	NR
Sorafenib	52	0	59	2,7	6,7
Sorafenib	25	12	28	2,9	8,8
Sorafenib plus C/P	15	29	50	7,8	NR
Sunitinib	63	11,1	29	2,8	5,4
Sunitinib	47	2,1	23	2,7	8,6
Sunitinib plus C/P	13	3	NR	NR	NR
Cediranib plus C/P	20	45	55	7,6	NR
Cediranib plus pemetrexed	33	10	NR	NR	NR
Axitinib	32	9,4	NR	5,8	12,8
Motesanib	181	30	NR	8,4	15,2
ABT-869	94	7,3	NR	3,6	NR
BIBF 1120	73	PR, n:1	48	6,9 weeks	21,9 weeks
BIBF 1120 plus pemetrexed	± 26	CR, n:1	50	5,4	NR
Pazopanib	35	PR, n:3	NR	NR	NR

BIBLIOGRAFÍA

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
3. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:861-5.
4. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2184-91.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
6. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227-34.
7. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21:1804.
8. Sandler A, Schiller JH, Gray R, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009; 27:1405.

Estudio EURTAC: tratamiento de primera línea en pacientes con EGFR mutado con Erlotinib

J. DE CASTRO CARREÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Uno de los grandes avances en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) ha sido la identificación de un subgrupo de pacientes cuyos tumores son portadores de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su bloqueo con inhibidores específicos de su actividad tirosinquinasa como erlotinib y gefitinib. El 90% de estas mutaciones consiste en deleciones o mutaciones puntuales situadas en los exones 19 y 21, respectivamente. Diversos estudios habían demostrado que, cuando se utilizan estos agentes en este tipo de enfermos, se consigue un control prolongado de la enfermedad con medianas de supervivencia libre de progresión de 9 a 15 meses y supervivencias globales de más de 24 meses, es decir, el doble y casi el triple de lo conseguido con quimioterapia en el CPCNP convencional. Por ello, parecía lógico intentar emplear estos inhibidores en primera línea. Para demostrar su eficacia en este escenario de primera línea, varios ensayos fase III se han realizado en población oriental. De este modo, los ensayos IPASS (1), WJTOG3405 (2), NEJ002 (3) y Optimal (4) han concluido que la administración de estos inhibidores es claramente superior a la quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión en pacientes con CPCNP portadores de mutaciones de EGFR. Sin embargo, el empleo de inicio o en segunda línea de estos inhibidores no evidenció un beneficio en la supervivencia global posiblemente por el cruzamiento existente entre los dos grupos, de forma que la mayoría de pacientes recibieron inhibidores en algún momento de su enfermedad, obteniendo un claro beneficio.

Dado que los ensayos descritos previamente se han realizado en población oriental, era fundamental confirmar esta eficacia y evolución en pacientes mutados de occidente. Por una parte, se sabe que la incidencia de mutaciones es diferente, mientras en la población oriental se detectan mutaciones hasta en un 30% de casos, en la occidental están presentes sólo en un 15%. Por otro lado, las condiciones de metabolización y respuesta a fármacos pueden ser distintas entre las dos poblaciones.

Con estos antecedentes, se puso en marcha el estudio EURTAC (Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of European advanced NSCLC patients harbouring EGFR mutations). 174 pacientes con CPCNP portadores de mutación de EGFR en el exón 19 o el 21 fueron incluidos y aleatorizados para recibir Erlotinib a la dosis habitual de 150 mg al día o un doblete de quimioterapia basado en platino con gemcitabina o docetaxel. En un análisis intermedio preplaneado, el objetivo primario del estudio, el beneficio en la supervivencia libre de progresión por intención de tratar, fue alcanzado por el grupo de los pacientes que recibió Erlotinib (hazard ratio 0,42, 95% CI 0,27-0,64; $p < 0,0001$), por lo que el comité independiente externo de seguimiento recomendó la finalización del estudio y el análisis completo de resultados. Con los datos analizados en enero de 2011, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,7 meses en el grupo de Erlotinib frente a 5,2 meses en el de quimioterapia.

Por todo ello, EURTAC es clave en el desarrollo del tratamiento del CPCNP por diversas razones. Los resultados de EURTAC avalan el empleo de Erlotinib como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP que presentan mutaciones de EGFR. De hecho, este estudio ha permitido la autorización de este fármaco por las autoridades norteamericanas y europeas para el grupo de pacientes con mutación EGFR. De este modo, se produce un cambio de paradigma en la estrategia de tratamiento del CPCNP, ya que actualmente se debe plantear la realización de un análisis del estado mutacional del EGFR al momento del diagnóstico, ya que la inhibición del EGFR determina en estos pacientes una evolución diferente con medianas de supervivencia libre de progresión de 10 meses y supervivencias globales de dos años, que duplican a las conseguidas con los tratamientos convencionales. Por otro lado, EURTAC es un estudio originado y diseñado en España, donde el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) liderado por Rafael Rosell ha sido crucial en la investigación y aplicación

de la mutación EGFR a la práctica clínica (5). Aunque posteriormente se incorporaron investigadores de Francia e Italia, EURTAC ha sido la culminación de una de las líneas de trabajo más punteras del GECP y ejemplo de cooperación entre los oncólogos españoles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
2. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, 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(2):121-8.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
4. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng JF, Liu X-Q, Wang C, 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.
5. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-67.

Nuevas fronteras moleculares en los tumores cutáneos: Hedgehog y BRAF

L. DE LA CRUZ MERINO¹, J. J. RÍOS MARTÍN², D. MORENO RAMÍREZ³

¹Servicio de Oncología Médica. ²Departamento de Anatomía Patológica. ³Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y por ende donde asienta el mayor número de tumores malignos en la especie humana. Las neoplasias malignas de piel han sido tradicionalmente distinguidas en 2 grandes grupos: cánceres de piel no melanoma (carcinomas basocelulares y espinocelulares) y melanoma.

En los últimos años hemos asistido al auge en el conocimiento de la biología molecular de los tumores cutáneos y lo que es más importante, al exitoso desarrollo con importantes fines terapéuticos de moléculas dirigidas a aberraciones moleculares específicas. Este hecho reviste un especial interés, dada la relativa ineficacia de las terapias sistémicas al uso (quimioterapia, bioquimioterapia) para el tratamiento de estos tumores.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES: LA VÍA HEDGEHOG

El carcinoma de células basales es el tumor más frecuente en la raza caucásica a nivel mundial, siendo tres veces más común que el cáncer de pulmón. En EE. UU. tiene una incidencia estimada anual del 0,1-0,5% lo que supone en torno a un millón de nuevos casos diagnosticados anualmente. La patogenia de esta neoplasia está directamente vinculada a la exposición ultravioleta (en particular el espectro UV-B, de 290 a 320 nm) y al fototipo cutáneo A. Asimismo, existen síndromes hereditarios que confieren mayor riesgo de padecer este tipo de tumor (Gorlin, Bazex-Dupré-Christol, Rombo) (1). Existe controversia en relación al origen de este tumor ya que, si bien hasta hace poco tiempo se consideraba que el carcinoma de células basales era un tumor que derivaba de las células pluripotenciales epidérmicas de la capa basal de la epidermis (células basales de la epidermis), en la actualidad se piensa que proceda más bien de células del folículo pilosebáceo (2).

El descubrimiento de mutaciones en el gen patched homólogo 1 (PTCH1) en la línea germinal de pacientes

con síndrome de Gorlin y en casos de carcinomas de células basales esporádicos, puso de relevancia la importancia de la ruta de señalización Hedgehog (HH) en carcinogénesis humana (3). Esta vía de señalización está involucrada en la regulación del crecimiento y diferenciación durante la embriogénesis, así como en el mantenimiento de las células "stem" progenitoras en gran parte de los tejidos en edad adulta. PTCH1 es parte de un complejo de receptores en la superficie celular compuesto por 2 proteínas transmembrana: PTCH1 y smoothed (SMO). En condiciones basales PTCH1 ejerce control sobre SMO y lo mantiene en estado inactivado. Hedgehog es una proteína que actúa como ligando de PTCH1, activando la ruta de señalización de manera que cuando HH se une al complejo de receptores (vía PTCH1) la ruta de SMO se libera iniciándose la señalización que implica la activación de factores de transcripción como el glioma-associated oncogene (GLI)1, GLI2 y GLI3. Finalmente los genes diana de esta ruta de señalización incluyen reguladores del ciclo celular como WNT, TGF- β , PTCH1 y GLI1 (3).

La vía Hedgehog se encuentra habitualmente inactivada en tejidos adultos. Sin embargo, la mayoría de carcinomas de células basales presentan mutaciones en la vía HH que inactivan PTCH1 (mutación de pérdida de función) o que activan constitutivamente SMO (mutación de ganancia de función) (4). Estas mutaciones implican la activación constitutiva de la ruta de señalización mediada por Hedgehog, lo que implica una proliferación celular descontrolada. La justificación para el desarrollo de moléculas que bloqueen esta vía es por tanto indiscutible.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES: VISMODEGIB

Desde hace varios años se conocía que el alcaloide esteroideo ciclopamina ocasionaba teratogenicidad a través de la interrupción de la señalización de la vía

Hedgehog mediante su unión a SMO. GDC-0449 o Vismodegib es un inhibidor selectivo de SMO con mayor potencia y mejor perfil farmacológico que ciclopatamina.

Después de demostrar actividad antitumoral en cultivos celulares y modelos murinos, se inició un estudio fase I para evaluar la dosis óptima y seguridad de Vismodegib en pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos y otros tumores sólidos (5). Este estudio constaba de 2 fases, una de escalada de dosis en la que se determinó la dosis de 150 mg al día como la óptima, y otra en la que se incluyó una cohorte adicional de pacientes tratados con este nivel de dosis para obtener más información sobre farmacocinética, farmacodinámica y seguridad. Posteriormente y tras demostrarse en la primera fase del estudio beneficio clínico en 2 pacientes con carcinomas basocelulares, se introdujeron nuevas enmiendas que permitían incluir 2 cohortes de enfermos adicionales: 1ª cohorte- 20 pacientes con carcinoma basocelular avanzado tratados a dosis de 150 mg y 270 mg (dosis administrada según disponibilidad del fármaco). 2ª cohorte- 16 pacientes con tumores sólidos (10 con carcinoma basocelular) para analizar las propiedades farmacocinéticas de una nueva formulación de Vismodegib a 150 mg al día.

En base a los resultados del primer estudio en humanos de Vismodegib, desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008 se incluyeron 33 pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados (n = 15, 45%) o metastásicos (n = 18, 55%). 17 recibieron la dosis de 150 mg al día, 15 recibieron 270 mg y solo 1 recibió 540 mg. Respecto a la tasa de respuestas objetivas (TRO), en la población con carcinomas basocelulares metastásicos se obtuvo un 50% (9/18) de respuestas totales según criterios Recist, 38,9% de estabilizaciones (7/18) y sólo 2 progresiones. En los tumores localmente avanzados se obtuvo un 60% (9/15) de TRO, 4 estabilizaciones y 2 progresiones de enfermedad. En el momento del análisis de estos datos (cutoff, febrero 2009) la mediana de tiempo de participación en el estudio era de 9,8 meses y la mediana de duración de la respuesta de 8,8 meses (5).

En cuanto a los datos de seguridad del estudio fase I-II, no se encontraron efectos tóxicos limitantes de dosis con Vismodegib. Los eventos tóxicos grado 3-4 se relacionan en la tabla I. Cabe destacar entre los efectos secundarios la astenia, los espasmos musculares y tras-

tornos digestivos como anorexia, disgeusia y pérdida de peso (5). En cualquier caso, Vismodegib parece ser un fármaco bien tolerado con escasa incidencia de efectos secundarios graves o que comprometan la calidad de vida de los pacientes.

Como conclusión, cabe decir que los resultados obtenidos por Vismodegib en carcinomas basocelulares avanzados abre una oportunidad terapéutica muy prometedora en pacientes que no tenían otras alternativas posibles, y demuestra que la vía Hedgehog es una diana terapéutica muy interesante que puede estar activada, y por tanto ser susceptible de ser bloqueada, en otros tipos de tumores sólidos.

MELANOMA: LA MUTACIÓN BRAF

Estudios de biología molecular han puesto de manifiesto que la activación de la cascada de señalización RAS-RAF quinasa está implicada en el desarrollo de ciertas neoplasias. Se ha comprobado que las RAF quinasa son componentes de la ruta mitogen-activated protein (MAP) quinasa, que supone a la sazón su único sustrato. La ruta RAS-RAF quinasa se inicia mediante la activación de los receptores de factores de crecimiento presentes en la superficie celular, que acaban por inducir estímulos mitogénicos (6). Se ha constatado que hasta un 40-60% de los melanomas presentan una mutación en el gen que codifica para la quinasa BRAF confiriéndole una activación constitutiva independiente de estímulos externos (6). El 90% de estas mutaciones implican la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E) (7).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA CON MUTACIÓN BRAF: VEMURAFENIB

PLX4032 o vemurafenib es un potente inhibidor de BRAF con la mutación V600E. Estudios preclínicos demostraron que PLX4032 inhibía la actividad kinasa de BRAF con la mutación V600E a bajas concentraciones nanomolares e inhibía el crecimiento de melanomas en modelos murinos (8). Ninguno de estos efectos se objetivaban en células de melanoma no portadoras de mutación.

El primer estudio fase 1-2 en humanos con PLX4032 se llevó a cabo en 2 etapas (9): una primera fase en pacientes con cualquier tipo de cáncer metastático para determinar seguridad y características farmacocinéticas del fármaco con objeto de establecer la dosis óptima segura; y una segunda fase en enfermos con melanoma metastático que fuesen portadores de la mutación V600E BRAF. En el estudio fase 2 (BRIM-2) se incluyeron 132 pacientes con mutación BRAF V600E sin metastasis en SNC que habían progresado con la primera línea de tratamiento. La tasa de respuestas objetivas (TRO) fue del 52,3% con una mediana de duración de la respuesta de 6,8 meses y una supervivencia libre de progresión de 6,2 meses (9). Estos excelentes resultados condujeron a la pronta puesta en marcha del subsiguiente estudio fase III.

TABLA I

PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS GRADO 3-4 CON VISMODEGIB EN EL ESTUDIO FASE I-II (N = 33 PACIENTES)

<i>Efectos adversos</i>	<i>Grado 3 (número de casos)</i>	<i>Grado 4 (número de casos)</i>
Astenia	4	0
Hiponatremia	2	1
Pérdida de peso	2	0
Disnea	2	0

El estudio multicéntrico comparativo fase III BRIM-3 (10) en pacientes con melanoma metastásico en primera línea de tratamiento aleatorizó en 2 brazos (ratio 1:1) a 675 enfermos con mutación BRAF: DTIC 1000 mg/m² iv trisemanal vs. vemurafenib a dosis de 960 mg cada 12 h vo ininterrumpido. Enfermos de 104 centros de 12 países fueron reclutados desde enero hasta diciembre de 2010, presentando la mayoría de los pacientes características de mal pronóstico (M1c en el 65% y elevación de LDH en el 42% de los casos). Los resultados en el primer análisis intermedio de datos fueron netamente superiores en el grupo experimental. La TRO fue significativamente superior para el brazo de vemurafenib (48 vs. 5%), asimismo con un seguimiento de sólo 3,8 meses se observó que vemurafenib lograba prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión y global (objetivos principales del ensayo), por lo que se procedió a introducir enmiendas al protocolo para ofrecer a los pacientes en el brazo de DTIC el cruzamiento a vemurafenib. La supervivencia global a 6 meses en el grupo experimental fue del 84% frente a 64% en el grupo DTIC con una hazard ratio de 0,37 (95% CI: 0,26-0,55; p < 0,001) y la supervivencia libre de progresión fue de 5,3 meses frente a 1,6 meses, con una hazard ratio de 0,26 (95% CI: 0,20-0,33; p < 0,001) (10). En este primer análisis el beneficio en supervivencia se objetivó en todos los subgrupos preespecificados, aunque la mediana de supervivencia aún no pudo ser calculada al precisarse mayor tiempo de seguimiento. Los eventos adversos más comunes (grado ≥2) fueron artralgias, astenia y rash y el evento adverso grado ≥ 3 más común fue la inducción de carcinomas de células escamosas y queratoacantomas (Tabla II). Se precisó ajuste con reducción de dosis por efectos adversos en el 38% de los casos (10). Los carcinomas de células escamosas fueron manejados con escisión quirúrgica y los pacientes prosiguieron tratamiento sin ajustes de dosis.

TABLA II

PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS GRADO 3-4 CON VEMURAFENIB EN EL ESTUDIO ALEATORIZADO BRIM-3

Efectos adversos	Grado 3 (en %)	Grado 4 (en %)
Carcinoma de células escamosas de piel	12	–
Queratoacantoma	6	–
Rash	8	–
Artralgia	3	–
Astenia	2	–

En base a los datos arriba indicados, vemurafenib fue aprobado en agosto de 2011 por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF V600E a dosis recomendada de 960 mg oral dos veces al día.

Los espectaculares resultados obtenidos por vemurafenib en la subpoblación de pacientes con melanoma metastásico portadores de la mutación V600E BRAF y su consecuente desarrollo clínico acelerado dejan un

considerable número de cuestiones por resolver. La primera de ellas atañe al impacto real en supervivencia global de esta droga, ya que en el ensayo fase III la posibilidad de cruzamiento va a afectar indudablemente al análisis final de este parámetro. Otra duda que emerge es cuál puede ser la duración de las respuestas, si es inevitable la progresión tumoral en pocos meses o puede haber subgrupos de pacientes con supervivencias prolongadas merced al control de la vía RAF kinasa por vemurafenib. Otra preocupante cuestión por resolver es la frecuente y rápida inducción de segundas neoplasias cutáneas (carcinomas espinocelulares), que parece guardar relación con una posible activación de la vía MAPK en células BRAF wild-type. En este sentido, algunos trabajos han comunicado resultados esperanzadores combinando inhibidores BRAF con inhibidores MEK. Un estudio fase I/II presentado en el pasado congreso americano de oncología indicaba que esta combinación es altamente activa en melanoma metastásico con mutación V600E/K (TRO entre 50-77% según dosis y beneficio clínico del 95-100%) y que se reducía drásticamente la incidencia de toxicidad cutánea en relación a carcinomas de células escamosas de piel (<1%) (11).

El exitoso desarrollo de nuevos agentes dirigidos a alteraciones moleculares específicas abre indudablemente una nueva era en el tratamiento médico del melanoma cutáneo. Aunque la experiencia con estos fármacos es aún escasa, las posibilidades para extender y optimizar su uso en esta enfermedad son numerosas a corto y medio plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006;19(suppl 2):S127.
2. Carucci JA, Leffell DJ (2010) Chapter 115: Basal cell carcinoma. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (1036-1042) McGraw-Hill.
3. Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology* 2010;51:81-94.
4. Williams JA. Hedgehog signaling pathway as a target for therapeutic intervention in basal cell carcinoma. *Drug News Perspect* 2003;16:657-62.
5. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-72.
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
7. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
8. Tsai J, Lee JT, Wang W et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-RAF kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3041-6.
9. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF v600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
11. Infante JR, Falchook GS, Lawrence et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). Program and abstracts of the 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract CRA8503.

Bases biológicas de las hormono-resistencia en el cáncer de próstata

J. GARCÍA-FONCILLAS LÓPEZ

Departamento de Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo. En los Estados Unidos se espera que serán diagnosticados 190.000 nuevos casos y más de 27.000 hombres morirán de la enfermedad en 2012.

Se cree que es crucial la inestabilidad genómica en la carcinogénesis de la próstata. La acumulación de los polimorfismos genéticos que regulan la proliferación y la muerte celular se han observado durante muchos años en el cáncer de próstata. La heterogeneidad de la expresión génica en este tipo de tumor es muy común y debida a muchas aberraciones cromosómicas diferentes. En las últimas décadas, estas anomalías han sido estudiadas con muchas técnicas, como la pérdida de heterocigosidad (LOH) y perfiles de ADN. Las innovaciones en la citogenética molecular, tales como la hibridación genómica comparada (CGH) y la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) han mostrado algunas de las predominantes regiones cromosómicas implicadas en la carcinogénesis del CP. Las alteraciones más comunes son las pérdidas en 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, y 18q y las ganancias en 1q, 2p, 7, 8q, 18q y Xq. Se ha sido utilizado FISH para descubrir los genes objetivos de algunas de estas alteraciones, que podrían utilizarse como marcadores moleculares de la enfermedad, como la AR (Xq12), EIF3S3 (8q23) y MYC (8q24).

Más recientemente, un estudio diseñado para comparar la precisión del array comparativo de hibridación genómica (aCGH) con el CGH convencional y el análisis LOH se ha demostrado que aCGH es un instrumento poderoso y preciso para la detección completa de las pérdidas en las secuencias de ADN. La ventaja de aCGH es la capacidad para probar un mayor número de muestras con el fin de identificar las características genéticas comunes, así como una mayor precisión que el CGH convencional. En otro estudio, una evaluación aCGH de líneas de células prostáticas, xenoinjertos de cáncer de próstata y adenocarcinomas identificados primarios y metastásicos, identificó 3 genes sobre-expresados en el cáncer de manera significativa en compara-

ción con el tejido prostático normal, que puede considerarse marcadores putativos de progresión y hormono-resistencia (PDP, situado en 8q22.1, PABPC1 situado en 8q22.3, y KIAA0196 ubicado en 8q24.13).

Las mutaciones somáticas acumuladas durante la carcinogénesis pueden ser usadas para los tratamientos farmacológicos específicos, ya que muchas proteínas expresadas en las células del cáncer son diferentes a las de correlación normal. El gen KLF6 (Krüppel-factor de transcripción en dedo de zinc) es un gen supresor de tumores que con frecuencia se inactiva por la pérdida de heterocigosidad (LOH), mutación somática y/o disminución de la expresión en el cáncer de próstata. Codifica una familia de proteínas generadas a través de *splicing* alternativo que participa en la regulación del desarrollo, progresión y hormonoresistencia. El empalme alternativo del gen KLF6 tiene como resultado la producción de al menos cuatro isoformas de corte y empalme alternativo. La variante de empalme KLF6 1 (KLF6-SV1) es una variante oncogénica sobreexpresada en la próstata y otros cánceres, que ha demostrado ser biológicamente activa y que promueve el crecimiento y difusión del tumor. En algunos estudios, un polimorfismo de nucleótido simple en el gen KLF6 se asoció con un aumento del riesgo relativo de cáncer de próstata hormonoresistente. La KLF6-SV1 también conduce a la disminución de la expresión de p21 y a aumentar el crecimiento celular, así como una regulación ascendente en el tumor en comparación con el tejido prostático normal. Además, otros estudios demostraron que KLF6 induce la apoptosis en las células tumorales prostáticas, y la inhibición del KLF6-SV1 da como resultado la regresión del tumor "*in vivo*". En conjunto, estos datos sugieren que la familia KLF6 puede ser utilizada para el tratamiento específico de cáncer de próstata.

Utilizando un enfoque bioinformático denominado COPA se identificaron los genes que están sobreexpresados en un subgrupo de tumores de próstata hormonoresistentes: se encontró que el 5' UTR del gen TMPRSS2 andrógeno-regulado se fusionó con genes de

la familia ETS de transcripción, dando lugar a la sobreexpresión de los factores de transcripción oncogénico. También se demostró en una línea celular de cáncer de próstata que la expresión de ERG está regulada por los andrógenos. Por otra parte, un estudio reciente mostró una tendencia significativa en la frecuencia de las fusiones TMPRSS2-ERG en diversos tejidos: 2,4% en la hiperplasia benigna de próstata, 20% en neoplasia de alto grado intraepitelial prostática y el 50% en CP localizado. Otros autores también han confirmado la presencia de las fusiones recurrentes de genes, apoyando su papel potencial en la hormono-resistencia.

Como en otras neoplasias, el cáncer de próstata está acompañado de cambios genómicos que incluyen deleciones, amplificaciones y mutaciones puntuales. Entre los cambios propuestos en el cáncer de próstata hormono-resistente está la metilación del gen GSPT, que codifica para la formación de la glutatión S transferasa, que cataliza la conjugación del glutatión reducido que participa en la defensa de agresores medioambientales o carcinógenos endógenos. La glutatión S transferasa clase PI (GSTP1) cumple una función defensiva contra las hidroxidroxidasas. Por inmunohistoquímica se ha podido identificar que las células prostáticas normales expresan GSTP1, pero que esta enzima no se expresa en la mayoría de los carcinomas prostáticos. La hipermetilación del gen GSTP1, se encuentra presente en el cáncer de próstata así como también en más de un 70% de las neoplasias intraepiteliales de alto grado (PIN3). Estos hallazgos permiten plantear la hipótesis de que la inactivación de la enzima GSTP1 es uno de los primeros cambios que promueven la inestabilidad y transformación neoplásica de la célula prostática.

Las neoplasias intraepiteliales de alto grado se caracterizan por un aumento global de fracción de proliferación y división celular y se presume que esta es la lesión precursora de los adenocarcinomas prostáticos. Así como ocurre en los carcinomas de cuello uterino, este aumento de la proliferación celular se traduce en una displasia. Este pudiera ser el estadio precanceroso del cáncer de próstata. Esto implicaría que el proceso central de los procesos neoplásicos prostáticos sería la pérdida del complejo mecanismo de organización espacial, diferenciación y regulación de la expresión génica en la célula basal del epitelio prostático. Sin embargo, el mecanismo y las consecuencias de las lesiones precursoras en cáncer no es bien entendido. Por otro lado, toda la diferenciación y proliferación prostática es controlada por el estímulo androgénico, del cual también se conoce poco. Por ahora hemos de pensar que el PIN se asocia con mayor fuerza al desarrollo futuro de cáncer y puede ser un estado intermedio precanceroso.

Hoy día sólo 3 factores de riesgo claros han sido identificados en la génesis del cáncer de próstata; estos son la edad, antecedentes familiares y el grupo étnico. Las variaciones en los factores genéticos endógenos pueden explicar las diferencias entre los distintos grupos étnicos o áreas geográficas. Así también el polimorfismo genético para los genes que codifican para la 5 alfa reductasa, el receptor de andrógenos o la vitamina

D se ha asociado con diferencias de riesgo para cáncer de próstata. Diferentes estudios muestran que existe una asociación familiar en el cáncer de próstata y que esta es debida a un factor hereditario y no a similitud en estilos de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attard G, Reid AH, Olmos D, de Bono JS. Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration-resistant prostate cancer frequently remains hormone driven. *Cancer Res* 2009;69:4937-40.
2. Chang SS, Kibel AS. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:8-17.
3. Dunning NL, Laversin SA, Miles AK, Rees RC. Immunotherapy of prostate cancer: should we be targeting stem cells and EMT? *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:1181-93.
4. Dutt SS, Gao AC. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. *Future Oncol* 2009;5:1403-13.
5. Fitzpatrick JM, Anderson J, Sternberg CN, et al. Optimizing treatment for men with advanced prostate cancer: expert recommendations and the multidisciplinary approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68(Supl. 1):S9-S22.
6. Foley R, Marignol L, Keane JP, Lynch TH, Hollywood D. Androgen hypersensitivity in prostate cancer: molecular perspectives on androgen deprivation therapy strategies. *Prostate* 2011;71:550-7.
7. Goetz D. New options for the management of castration-resistant prostate cancer: a case perspective. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 3:S13-23; quiz S4.
8. Guo Z, Qiu Y. A new trick of an old molecule: androgen receptor splice variants taking the stage?! *Int J Biol Sci* 2011;7:815-22.
9. Kassi E, Moutsatsou P. Glucocorticoid receptor signaling and prostate cancer. *Cancer Lett* 2011;302:1-10.
10. Lang SH, Frame FM, Collins AT. Prostate cancer stem cells. *J Pathol* 2009;217:299-306.
11. Lassi K, Dawson NA. Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21:260-5.
12. Mimeault M, Batra SK. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells. *Biochim Biophys Acta* 2011;1816:25-37.
13. Ozkan EE. Plasma and tissue insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF-IR agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: a review. *Mol Cell Endocrinol* 2011;344:1-24.
14. Sartor O, Halstead M, Katz L. Improving outcomes with recent advances in chemotherapy for castrate-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2010;8:23-8.
15. Seruga B, Tannock IF. Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3686-94.
16. Sivanandam A, Murthy S, Kim SH, Barrack ER, Veer Reddy GP. Role of androgen receptor in prostate cancer cell cycle regulation: interaction with cell cycle regulatory proteins and enzymes of DNA synthesis. *Curr Protein Pept Sci* 2010;11:451-8.
17. Stavridi F, Karapanagiotou EM, Syrigos KN. Targeted therapeutic approaches for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:122-30.
18. van Weerden WM, Bangma C, de Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;100:13-8.
19. Villanueva C, Bazan F, Kim S, et al. Cabazitaxel: a novel microtubule inhibitor. *Drugs* 2011;71:1251-8.
20. Vogiatzi P, Cassone M, Claudio L, Claudio PP. Targeted therapy for advanced prostate cancer: Looking through new lenses. *Drug News Perspect* 2009;22:593-601.
21. Yuan X, Balk SP. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urol Oncol* 2009;27:36-41.

Flujo del paciente y el continuo en el tratamiento del cáncer de próstata

J. CARLES GALCERÁN

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

El cáncer de próstata metastásico y que ha fallado al tratamiento hormonal se ha considerado durante muchos años un tumor quimio resistente. Además cuando fallaba al tratamiento hormonal también se consideraba hormono resistente. Estos dos hechos han cambiado en los últimos 7 años y se ha abierto un paradigma en el tratamiento de esta enfermedad. Actualmente cuando el CP metastásico falla a la primera línea hormonal este se denomina cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) ya que puede responder a otras maniobras hormonales (1). A continuación vamos a proceder a la revisión de estos cambios.

En el año 2004 se publicaron dos trabajos que cambiaron el concepto de la quimio resistencia en este tumor. Estos dos estudios se basaban en docetaxel y los dos demostraron una mejora de la supervivencia frente al esquema considerado estándar de mitoxantrona y prednisona.

El SWOG 99-16 (2) (Southwest Oncology Group Study 99-16): se aleatorizaron un total de 770 pacientes con CPRC metastásico, a ser tratados con estramustina 280 mg/m² (días 1-5) más docetaxel 60 mg/m² (día 2) cada 21 días, *versus* a recibir tratamiento con mitoxantrone 12 mg/m² (día 1) más prednisona 5 mg/12 h (días 1-21) cada 21 días. Los resultados de este estudio demostraron una reducción del 20% en el riesgo de muerte en el grupo de pacientes tratados con docetaxel más estramustina comparados con el grupo tratado con mitoxantrone más prednisona (3). El otro estudio fue el TAX 327: se aleatorizaron a 1.006 pacientes con CPRC. Los enfermos podían ser tratados con: 1) Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas más 5 mg de prednisona cada 12 horas diarios. 2) Docetaxel 30 mg/m² semanales durante 5 semanas en ciclos de 6 semanas más 5 mg de prednisona cada 12 horas diarios. 3) Mitoxantrone 12 mg/m² cada 3 semanas más 5 mg de prednisona cada 12 horas diarios. Los resultados, demostraron una ventaja en la supervivencia mediana para el grupo de pacientes que recibió docetaxel cada 3 semanas en comparación al grupo que recibió mitoxantrone (18,9 vs. 16,4 meses, p

= 0,009). El grupo que recibió docetaxel semanal no mostró diferencias significativas (17,4 meses). La reducción del riesgo de mortalidad en las ramas tratadas con docetaxel respecto al grupo control tratado con mitoxantrone fueron de un 24 y un 9% para el grupo tratado con esquema trisemanal y el grupo tratado con esquema semanal, respectivamente.

Hasta hace 2 años realmente no teníamos ningún fármaco a parte de docetaxel en el tratamiento del CPRC. ¿Qué es lo que ha pasado en estos dos años? Sencillamente, han aparecido fármacos que han demostrado mejorar la supervivencia y el pronóstico de aquellos enfermos que han sido o no tratados con docetaxel. Estos fármacos incluyen desde vacunas, nuevas terapias hormonales, citostáticos hasta fármacos que actúan a nivel óseo.

En el presente capítulo se discutirán aquellos tratamientos NO hormonales que han mejorado la supervivencia de nuestros enfermos con CPRC, siendo los hormonales discutidos en ulteriores capítulos.

Me gustaría destacar que por problemas metodológicos estos nuevos fármacos se clasifican en función de la población en la que se ha realizado el estudio (sintomáticos/asintomáticos) y en función de si han recibido o no docetaxel. Esta clasificación es arbitraria y probablemente cambiará en los próximos años.

SIPULEUGEL T

Se sabe que las células dendríticas -que son las células presentadoras de antígeno más frecuentes- son deficientes en número y función en pacientes con cáncer. La presentación del antígeno es un método efectivo para mejorar la respuesta inmune mediada por células T (4).

APC8015, es una vacuna originada de células mononucleares autólogas de sangre periférica enriquecida con células dendríticas marcadas con PA2024 (una fosfatasa ácida prostática) -GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos).

En ensayos fase I/II demostró aumentar la respuesta mediada por células T contra el antígeno de la vacuna y una disminución del PSA sérico mayor del 50% en el 10% de los pacientes con una toxicidad reducida (5).

En un ensayo fase III (6) se comparó APC8015 con placebo en 127 pacientes afectados de CPHR metastático asintomático que se aleatorizaron 2:1. El objetivo principal era el tiempo a la progresión que fue de 11,7 semanas en el grupo de la vacuna comparado con 10 semanas en el grupo placebo. La vacuna produjo respuesta inmunológica y una supervivencia mediana de 25,9 meses comparada con 22 meses en el grupo placebo ($p = 0,02$). A los 36 meses el 33% de los pacientes que recibieron APC8015 estaban vivos y sólo el 11% del grupo placebo.

Recientemente, se ha publicado los resultados de una fase III (IMPACT) comparado con placebo que objetiva un aumento de la mediana de supervivencia de 4,1 meses y una mejoría en la supervivencia global a tres años del 38% (7). En este estudio se aleatorizaron (2:1) 512 enfermos a recibir Sipuleugel endovenoso cada 15 días durante tres administraciones o bien placebo. Se debe destacar que los enfermos fueron estratificados de acuerdo al Gleason, realizar tratamiento con bifosfonatos y número de lesiones metastásicas.

Esta vacuna se aconseja en enfermos asintomáticos y que no han recibido tratamiento con docetaxel. La principal crítica y dificultad de manejo es que produce muy poca actividad a nivel del PSA por lo que el manejo del enfermo es difícil y se deben realizar pruebas para evidenciar la ausencia de progresión. Asimismo también es difícil en cuanto a logística.

Recientemente, se ha publicado un estudio en enfermedad hormonosensible tras prostatectomía y en recidiva bioquímica que ha demostrado una prolongación en el PSADT pero no en la tasa de recidiva bioquímica (8).

CABAZITAXEL

Cabazitaxel es un nuevo taxano semisintético que ha demostrado una actividad antitumoral tan potente como docetaxel en líneas celulares. Posee asimismo algunas ventajas en relación a docetaxel como son que atraviesa la barrera hematoencefálica y no se ve afectada su actividad por glicoproteína P.

Para evaluar la eficacia y seguridad de cabazitaxel en pacientes con CPRC metastático se ha desarrollado un ensayo fase III, denominado TROPIC (*Treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel*) abierto y aleatorizado que comparó cabazitaxel frente a mitoxantrone (9). Se reclutaron 755 pacientes que habían progresado durante (30%) o después (70%) del tratamiento con docetaxel. Los pacientes fueron estratificados en función del ECOG y presencia o ausencia de enfermedad medible y aleatorizados a recibir cabazitaxel (25 mg/m² IV) o mitoxantrone (12 mg/m² IV), ambos cada tres semanas y en combinación con 10 mg de prednisona diaria por vía oral [39].

Con un objetivo primario de supervivencia global, cabazitaxel alcanzó una mediana de 15,1 meses (IC

95% 14,1-16,3) frente a 12,7 meses (IC 95% 11,6-13,7) de mitoxantrone, con una significación estadística ($P < 0,0001$) y una reducción del riesgo de muerte del 30% (HR 0,7, IC 95% 0,59-0,83) favorable a cabazitaxel.

Un dato muy interesante es que, en el análisis por subgrupos, cabazitaxel demostró su beneficio en supervivencia en grupos de pacientes de muy mal pronóstico: en los pacientes que habían progresado durante el tratamiento con docetaxel y en los que habían progresado en los tres meses siguientes a haber completado el tratamiento con docetaxel.

Los objetivos secundarios del estudio, supervivencia libre de progresión (2,8 meses, IC 95% 2,4-3,0 frente a 1,4 meses, IC 95% 1,4-1,7), (HR 0,74, IC 95% 0,64-0,86, $P < 0,0001$), tasa de respuesta (14,4 frente a 4,4%, $P = 0,0005$) y tasa de respuesta a PSA (39,2 frente a 17,8%, $P = 0,0002$) también fueron favorables al cabazitaxel. Otros objetivos secundarios como la reducción del dolor fueron similares en ambos brazos (9,2% para cabazitaxel frente a 7,7% con mitoxantrone).

RADIUM 223

El radio tiene características similares al calcio por lo que se acumula a nivel óseo y se incorpora en zonas de remodelación ósea. Por lo tanto en aquellos enfermos con metástasis óseas puede incorporarse a nivel del hueso de una forma relativamente fácil. Su eliminación es fundamentalmente intestinal y su característica biológica principal es que produce radiación alfa. Esta radiación es capaz de producir lesiones y roturas de doble cadena a nivel del DNA.

En un estudio fase II aleatorizado se demostró que esta molécula cuando se administraba a enfermos afectados de CPRC producía una mejoría de la supervivencia. Este estudio fue publicado por Nilsson en el año 2007 en *Lancet Oncology* y en él se incluían 64 enfermos que fueron aleatorizados a recibir placebo frente a Ra 223. Este estudio demostró una mejoría de la supervivencia con un hazard ratio de 0,48 y una $p = 0,017$ (10). Estos resultados motivaron un estudio fase III que ha sido recientemente presentando en ESMO 2011 (11). Se trata de un estudio fase III en el que se aleatorizaron (2:1) 922 enfermos a recibir placebo o fármaco activo. Los enfermos se estratificaron en función del valor de las fosfatasas alcalinas, recibir o no bifosfonatos y el hecho de haber recibido o no docetaxel como tratamiento previo. Este estudio demostró en el análisis interino con 809 enfermos una mejoría en la supervivencia de 11,2 meses a 14 meses en los pacientes que recibieron el tratamiento (hazard ratio: 0,695). También se consiguieron otros objetivos secundarios como el retraso hasta el primer evento óseo (HR 0,610), tiempo a la progresión de fosfatasas alcalinas, progresión a PSA, porcentaje de normalización de las fosfatasas alcalinas. Es importante destacar que los enfermos que recibieron el tratamiento no presentaron mayor toxicidad que los que lo recibieron.

En resumen, actualmente disponemos de 5 fármacos nuevos que conjuntamente con el docetaxel constituyen un nuevo armamentario en el tratamiento del CPRC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carles J, Castellano D, Climent MA, Maroto P, Medina R, Alcazar A. Metastatic prostate cancer: current status and treatment possibilities. *Clin Transl Oncol*. Aceptado para publicación. Nov 2011. F.I.: 1.254
2. Petrylak DP, Tangem CM, Hussain MHA et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351:1513-20.
3. Tannock IF, Wit de R, Berry WR, et al. For the TAX 327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1502-12.
4. Carlsson B, Tötterman TH, Essand M. Generation of cytotoxic T lymphocytes specific for the prostate and breast tissue antigen TARP. *Prostate*; 61(2):161-70.
5. Small EJ, Fratesi P, Reese DM et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3894-903.
6. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-94.
7. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
8. Beer TM, Bernstein GT, Corman JM, et al. Randomized trial of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in androgen-dependent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(13): 4558-67.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
10. Nilsson S, Franzén L, Parker, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587-94.
11. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium 223 chloride in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration resistant prostate cancer: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). *ESMO* 2011.

Papel de la inhibición de la síntesis de andrógenos: nuevas posibilidades terapéuticas

M. A. CLIMENT DURÁN

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Desde hace muchos años, el tratamiento mediante la privación de andrógenos es un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata, tanto en situación de enfermedad localmente avanzada como en el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad metastásica. En los pacientes que están en esta última situación, la respuesta al tratamiento con castración o privación androgénica con agonistas de la LHRH se produce en el 80% de los pacientes, pero desafortunadamente, la duración media de la misma es de 18-20 meses. Esto significa que, más tarde o más temprano, la enfermedad se convierte en resistente a la castración, que no hormono-resistente, como ha evidenciado los resultados clínicos con los nuevos tratamientos hormonales.

El tratamiento de privación androgénica actúa anulando la producción de andrógenos en el testículo, que es la fuente fisiológica principal de los mismos. Pero hay otras fuentes secundarias de producción de andrógenos como la glándula suprarrenal o la propia célula tumoral en el caso del cáncer de próstata, que pueden mantener unos niveles de testosterona circulante de hasta el 10% de los niveles previos a la castración. El acetato de abiraterona, un profármaco de la abiraterona, es un inhibidor selectivo de la síntesis de andrógenos que bloquea de forma potente la CYP17 α -hidroxilasa y C17,20 liasa. Ambas enzimas son críticas en la síntesis de la testosterona y, de esta manera, se bloquea la síntesis androgénica en la glándula adrenal y el testículo y dentro del tumor prostático.

Los estudios iniciales fase I y II determinaron la dosis de administración recomendable de 1.000 mg al día, administrado sin comida y combinado con una dosis baja de corticoides (prednisona 5 mg cada 12 h) en vistas a minimizar el aumento de actividad mineral-corticoide observado en los pacientes. Además, estos estudios evidenciaron que la abiraterona era activa en pacientes previamente tratados con docetaxel tanto si habían recibido tratamiento previo con ketoconazol o no. La eficacia se manifestó tanto en una mejoría del

estado general de los pacientes como en disminución de cifras de PSA en el tiempo a la progresión por PSA. Todos estos resultados condujeron a la investigación a plantear dos estudios pivotaes fase III con la intención de demostrar la eficacia de la abiraterona, que fueron llevados a cabo, por un lado, en pacientes metastásicos previamente tratados con docetaxel, y pacientes resistentes a la castración en progresión metastásica no tratados previamente con quimioterapia clínicamente asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Los resultados del primer estudio, COU-AA-301, han sido comunicados y publicados, y estamos pendientes de conocer los resultados del segundo estudio, COU-AA-302, cuyos resultados conoceremos próximamente.

El estudio fase III COU-AA-301 es un ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 1.195 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico y previamente tratados con uno o dos regímenes de quimioterapia que hubiera incluido el tratamiento con docetaxel. Los pacientes debían haber presentado progresión de la enfermedad según los criterios de Próstata Cancer Working Group, tener un estado general bueno con un ECOG igual o superior a 2, y mantener una buena función orgánica. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir abiraterona 1.000 mg al día o placebo, junto con prednisona 5 mg cada 12 horas. El tratamiento se podía mantener hasta que se evidenciara progresión de enfermedad. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global y los objetivos secundarios fueron la respuesta por PSA, tiempo a la progresión por PSA, supervivencia libre de progresión radiológica. Las características clínicas y pronósticas de los pacientes fueron similares en las dos ramas del estudio. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los resultados fueron claramente superiores en los pacientes que recibieron abiraterona, que presentaron una mediana de supervivencia global de 15,8 meses, frente a los que recibieron placebo que fue de 11,2 meses. Esta diferencia supone

una disminución de HR de 0,74 y es estadísticamente significativa con $p < 0,0001$. Este beneficio en la supervivencia se mantiene en todos los subgrupos de población estudiados. El tratamiento con abiraterona también demostró superioridad en la tasa de respuesta por PSA confirmadas (29 vs. 6%; $p < 0,001$), la tasa de respuestas objetivas según criterios RECIST (14 vs. 3%; $p < 0,001$), tiempo a la progresión por PSA (10,2 vs. 6,6 meses; HR: 0,58; $p < 0,001$) y supervivencia libre de progresión radiológica (5,6 vs. 3,6 meses; HR: 0,67; $p < 0,001$). Además, los pacientes tratados con abiraterona presentaron superioridad de los resultados en objetivos exploratorios como el tiempo al primer suceso óseo (9,9 vs. 4,9 meses) y la tasa de paliación de dolor (44 vs. 27%; $p = 0,002$).

Respecto al perfil de tolerancia observado, los pacientes que recibieron abiraterona no presentaron una tasa de efectos adversos (dolor óseo, astenia, náuseas, estreñimiento, artralgias) superior al grupo control. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento. Los efectos adversos relacionados con un aumento de la actividad mineralcorticoide (hipokalemia, retención hídrica, hipertensión) y sus posibles consecuencias en toxicidad cardiaca, así como la frecuencia de toxicidad hepática, fue superior en los pacientes tratados con abiraterona (55 vs. 43%; $p < 0,001$). En concreto, la incidencia de retención hídrica y edema fue superior (31 vs. 22%; $p = 0,04$) con el tratamiento con abiraterona pero la mayoría de los casos fueron grado 1-2. De la misma manera ocurrió con la hipokalemia (17 vs. 8%; $p < 0,001$).

Como conclusión de este estudio, la inhibición de la síntesis de andrógenos por el acetato de abiraterona prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración y que han recibido una o dos líneas de tratamiento que incluye taxotere. En este momento estamos pendientes de conocer los resultados del estudio COU-AA-302 que compara abiraterona vs. placebo, junto con prednisona, en pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración sin tratamiento previo con quimio-

terapia y que son asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

El MDV3100 es un antagonista de diseño del receptor androgénico que bloquea la unión al receptor de andrógenos, la traslocación al núcleo y el reclutamiento de coactivadores de una manera más eficaz que cualquier antiandrógeno actualmente en uso clínico. Recientemente se ha dado a conocer mediante comunicación a prensa los resultados del estudio que compara el tratamiento con MDV3100 frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y que han recibido quimioterapia previa, con resultados significativos en cuanto a mejoría en el objetivo principal del estudio que era la supervivencia. De la misma manera, hay estudios en marcha que compara el tratamiento con oteronel, un inhibidor de la síntesis de andrógenos con un mecanismo de acción similar a la abiraterona, frente a placebo, tanto en pacientes ya tratados con taxotere como en pacientes asintomáticos que no han recibido tratamiento con quimioterapia y cuyos resultados probablemente apoyarán el concepto que la inhibición de la síntesis de andrógenos tiene importancia clínica demostrada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(61):1995-2005.
2. Charles JR, Matthew RS, Lawrence F, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1481-8.
3. Reid AHM, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010; <28:1489-95.
4. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1496-501.
5. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724):1437-46.

Melanoma: tratamiento adyuvante con interferón y cumplimiento terapéutico

E. ESPINOSA ARRANZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

La necesidad de tratamiento adyuvante en el melanoma depende de las tasas de recaída y mortalidad, que vienen definidas por el estadio clínico. La clasificación por estadios AJCC de 2009 es la más reciente y muestra que la tasa de supervivencia a largo plazo se sitúa entre el 30 y el 70% en los tumores profundos o con ganglios regionales afectos. Los pacientes de alto riesgo han sido objeto de muchos estudios con quimioterapia, vacunas e interferón, siendo este último fármaco el único que ha demostrado cierto beneficio hasta la fecha.

PACIENTES DE ALTO RIESGO

El criterio para definir a la población de alto riesgo ha cambiado a lo largo del tiempo, particularmente en lo que se refiere al criterio de profundidad. Actualmente, se incluyen en el grupo de alto riesgo los estadios IIB, IIC y III, es decir, los tumores de 2-4 mm ulcerados, los tumores mayores de 4 mm y los tumores con ganglios positivos.

OPCIONES DE ADYUVANCIA PARA PACIENTES DE ALTO RIESGO

Las guías clínicas de ESMO y NCCN coinciden en que el interferón es una opción de tratamiento adyuvante para los pacientes con melanoma de alto riesgo, si bien la segunda también contempla la posibilidad de la observación.

El interferón alfa puede emplearse a dosis altas, medias o bajas. Las dosis altas se refieren a una fase de inducción de 4 semanas a la dosis de 20 MU/m²/día, seguida de una fase de mantenimiento de 48 semanas a la dosis de 10 MU/m² tres veces por semana. Las dosis intermedias se sitúan entre los 5 y 10 MU, mientras que las bajas son de 3 MU, en ambos casos administradas

tres veces por semana durante periodos que varían entre los 18 y los 60 meses. Además del interferón alfa, el interferón pegilado también ha mostrado eficacia; se administra semanalmente, primero en una fase de inducción de 8 semanas a la dosis de 6 µg/kg y luego en una fase de mantenimiento a la mitad de dosis.

RESULTADOS CLÍNICOS CON INTERFERÓN

En la tabla I aparecen los principales ensayos de interferón adyuvante. Ninguno de ellos por sí solo ha

Tabla I. Principales ensayos de interferón adyuvante

Ensayo	N	Estadios	Duración	Comparador	Beneficio recaída	Beneficio superviv.
Dosis altas						
NCCTG	264	T2-4N0 T1-4N+	4	Observation	-	-
E 1684	287	T4N0 T1-4N+	12	Observation	+	+
E 1690	642	T4N0 T1-4N+	12	Low doses Observation	+	-
E 1694	880	T4N0 T1-4N+	12	Vaccine	+	+
E 1697		T2-4N0 T1-4N1	1	Observation	-	-
Dosis intermedias						
EORTC 18952	1.388	T4N0 T1-4N+	12 vs. 24	Observation	- 12 m. + 24 m.	-
EORTC 18991	1.256	T1-4N+	60	Observation	+	-
DeCOG	650	T2-4N0	24	Low doses	-	-
Escandinavia	855	T4N0 T1-4N+	12 vs. 24	Observation	+ 12 m. - 24 m.	-
Dosis bajas						
Austria	311	T2-4N0	12	Observation	+	-
Francia	499	T2-4N0	18	Observation	+	-
Gran Bretaña	674	T4N0 T1-4N+	24	Observation	-	-
DeCOG	444	T1-4N+	24	IF + DTIC Observation	+	+
OMS	444	T1-4N+	36	Observation	-	-

demostrado que el fármaco mejore la supervivencia global respecto a la mera observación. Aunque el primer ensayo del ECOG mostró ventaja de supervivencia, dicha ventaja se perdió al aumentar el seguimiento. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, el interferón a dosis altas o a dosis intermedias y el interferón pegilado han mostrado resultados favorables, mientras que los datos de las dosis bajas de interferón son más controvertidos.

Se han publicado tres metaanálisis, según los cuales el interferón incrementa la supervivencia libre de progresión en un 7% y la supervivencia global en un 3% en términos absolutos, independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento. Dos ensayos de la EORTC sugieren que los pacientes que más se benefician son los que tienen una baja carga tumoral en los ganglios regionales, es decir, aquellos con ganglio centinela positivo. El ensayo con interferón pegilado mostró que la ulceración puede ser otro factor que prediga el beneficio del interferón adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Agarwala Sea. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma. In: Proc Am Soc Clin Oncol 2011;abs 8505.
2. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:866-9.
3. Chiarion-Sileni Ve. Intensified high-dose intravenous interferon alpha 2b for adjuvant treatment of stage III melanoma: A randomized phase III Italian Melanoma Intergroup trial. In: Proc Am Soc Clin Oncol 2011, abs 8506.
4. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM, Jr., et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2776-83.
5. Eggermont AM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1189-96.
6. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:117-26.
7. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008;19:1195-201.
8. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351:1905-10.
9. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61.
10. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:144-52.
11. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Ulrich J, Stadler R, et al. Prospective randomized multicenter adjuvant dermatologic cooperative oncology group trial of low-dose interferon alfa-2b with or without a modified high-dose interferon alfa-2b induction phase in patients with lymph node-negative melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3496-502.
12. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
13. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.
14. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
15. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.

Inmunoterapia en el melanoma diseminado

A. BERROCAL JAIME

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

En las últimas dos décadas la inmunoterapia ha sido uno de los tratamientos más eficaces en términos de supervivencia de los que se ha dispuesto para el abordaje del melanoma diseminado y de hecho los únicos que han variado su historia natural. Cronológicamente primero se dispuso de la interleukina-2, posteriormente de los complejos procedimientos de transferencia de células sensibilizadas y en la actualidad de los anticuerpos inmunomoduladores anti-CTLA4.

La interleukina-2 fue aprobada por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico en 1998 en base a los resultados de ocho estudios fase II analizados de forma conjunta y que analizaban los resultados en 270 pacientes. La interleukina-2 se administró de forma intravenosa a dosis elevadas y si bien la tasa de respuestas fue moderada 16% con un 6% de respuestas completas la supervivencia fue del 10% a 5 años y la supervivencia de los pocos pacientes que alcanzaron la respuesta completa no alcanzó la mediana tras ese intervalo de seguimiento con un 60% de los pacientes vivos a 5 años (1). Muy recientemente la asociación de interleukina-2 a una vacuna polipeptídica anti Gp100 ha demostrado una supervivencia mediana de 17,8 meses con más de un 25% de pacientes vivos a tres años (2). El principal problema para el manejo de la interleukina-2 ha sido su elevada toxicidad que ha limitado de forma considerable su administración.

La transferencia de células sensibilizadas consiste en la extracción de los clones de linfocitos sensibilizados al tumor con cultivo y expansión posterior para ser reinyectados al paciente. Este proceso de elevada complejidad se asocia a respuestas tumorales y larga supervivencia habiéndose visto limitada su generalización por la elevada complejidad técnica (3).

Los anticuerpos inmunomoduladores actúan sobre la interacción de célula presentadora de antígeno y linfocito buscando una mayor estimulación de este último. Hay diversos fármacos actuando sobre esta interacción de ellos los de mayor desarrollo clínico son los anticuer-

pos anti-CTLA4. CTLA-4 es una proteína inmunosupresora que tras la respuesta inmune inicial se expresa en la membrana del linfocito para frenarla y modular la respuesta inmune. Su bloqueo por medio de anticuerpos permite una activación persistente del linfocito T.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido a CTLA-4 que ha obtenido buenos resultados de supervivencia tanto en primera como en segunda línea de tratamiento del melanoma metastásico habiendo sido aprobado para su uso en ambas indicación por la FDA y en segunda línea por la EMEA.

En segunda línea se realizó un ensayo fase III doble ciego en pacientes con melanoma irsecable estadios III Y IV en progresión tras tratamiento de primera línea. Estos pacientes recibieron mediante una randomización 3:1:1 ipilimumab más vacuna gp100 (403 pacientes), gp100 sola (136 pacientes) o ipilimumab solo (137 pacientes). Los pacientes debían ser HLA-A0201 positivos como requisito para la eficacia de la vacuna gp100. La supervivencia global de los pacientes que recibieron ipilimumab fue de 10 meses comparada con 6,4 para los de gp100 sola. Además la supervivencia al año y dos años fue de 45,6 y 23,5% para los pacientes que recibieron ipilimumab. La toxicidad fundamental fue autoinmune que apareció en la mayoría de pacientes pero solo fue de grado III o IV en un 15% de los pacientes (4). Este fue el primer estudio randomizado que ha demostrado que se puede modificar la historia natural del melanoma metastásico.

En primera línea se diseñó un estudio fase III en 502 pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente que recibieron de forma randomizada ipilimumab a dosis de 10 mg/kg más dacarbacina o dacarbacina más placebo. Los pacientes en el brazo de ipilimumab si experimentaban respuesta estabilización continuaban este de mantenimiento cada 12 semanas. La supervivencia fue claramente superior para el brazo que recibió ipilimumab con una mediana de supervivencia de 11,2 meses frente a 9,1 meses. Además las supervivencias al año (47,3 vs. 36,3%),

dos años (28,5 vs. 17,9%), y tres años (20,8 vs. 12,2%) fueron superiores para ipilimumab que presentaba una estabilización en la cola de la curva de supervivencia (5). De nuevo la toxicidad fue predominantemente inmunológica y apareció en un 56% de los pacientes de forma global.

Estos resultados que constituyen un gran avance el manejo del melanoma han dejado nuevas incógnitas por resolver. Entre ellas destacan cuál es realmente la dosis óptima de ipilimumab, y si es necesario asociarlo a quimioterapia u otros fármacos.

Para finalizar, considerar que los patrones de respuesta a las inmunoterapias pueden ser distintos de los convencionales y que la mala interpretación de la respuesta puede privar a un paciente de un tratamiento con capacidad real para modificar su supervivencia por lo que ha sido preciso el desarrollo de unos criterios específicos de respuesta (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271(12):907-13.
2. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 364(22):2119-27.
3. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):299-308.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Garbe DJ, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364(26):2517-26.
6. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.

Los fármacos de origen marino en el tratamiento de los sarcomas

J. MARTÍNEZ TRUFERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores poco frecuentes de origen mesenquimal, que agrupan más de 50 subtipos histológicos, de localización variable en casi cualquier parte del cuerpo. La base del tratamiento de estos tumores sigue siendo la cirugía, pero incluso tras una cirugía correcta, más de la mitad de los pacientes desarrollan metástasis y mueren de la enfermedad.

La quimiosensibilidad de las células sarcomatosas a la quimioterapia es limitada. Hasta fechas recientes solo las antraciclinas e ifosfamida eran las únicas drogas consideradas activas, con tasas de respuesta entre 20-40%. La mediana de supervivencia en pacientes metastásicos sigue estando en torno a los 12 meses.

A pesar del amplio desarrollo en los últimos años en tratamiento biológicos dirigidos, hasta la fecha son todavía escasos los avances en clínica en SPB. Por un lado, el conocimiento de la biología molecular, ha sacado a la luz múltiples mecanismos biológicos con potencial aplicación terapéutica en SPB, que han abierto la puerta a desarrollar tratamientos personalizados según tipo histológico y características moleculares. Sin embargo, la enorme variabilidad de subtipos de SPB, y la escasa incidencia en general, hace que sea muy difícil que lleguen a la clínica nuevos tratamientos. Mientras tanto, nuestros pacientes con SPB, que por las características de estos tumores, mantienen buen estado general hasta fases avanzadas de la enfermedad, demandan muchas más opciones de tratamiento activo de las que tenemos.

En los últimos 30 años solo ha habido un fármaco nuevo que se ha introducido en el arsenal terapéutico en indicación para SPB, la trabectedina. La trabectedina, también conocida como ecteinascidin-743 (ET-743), es un componente marino derivado del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. Hoy día se utiliza un derivado semisintético, que es un alcaloide que se une al DNA inhibiendo su transcripción y ensamblaje de los microtubulos. A nivel celular este fármaco bloquea el ciclo celular en fase G2/M, por un proceso independiente de

la p53. A partir del año 2000 se empezaron a publicar los primeros estudios fase I en el que este fármaco se mostraba activo en varios subtipos de sarcomas. La toxicidad más común fue la elevación de las transaminasas, de carácter limitado y reversible, y toxicidad hematológica no acumulativa, con baja incidencia de neutropenia febril. Posteriormente varios estudios fase II en SPB en progresión a primera línea de quimioterapia con doxorubicina e ifosfamida, confirmaron la actividad del fármaco como agente único en estos tumores, observándose una tasa de respuestas objetivas por criterios RECIST variable entre el 2-17%, con estabilizaciones de más de 6 meses en el mismo rango. Las medianas de tiempo a la progresión entre 1,7-3,5 meses y de supervivencia global entre 9,2-12,8 meses exceden de forma considerable las medianas esperables en 2ª línea de tratamiento. Se han descrito respuestas en casi todos los subtipos histológicos de SPB, aunque ha sido en los subtipos L (leiomioma y liposarcoma) donde el fármaco se ha mostrado más activo. Es en esta población donde se realizó un estudio fase II randomizado en el que se comparaban 2 formas de infusión del fármaco, en infusión de 24 horas frente a infusión de 3 horas en ciclos cada 21 días. En este ensayo se demostró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la infusión de 24 horas consiguiendo una reducción del riesgo de progresión del 26,6% y un 61% de disminución del tiempo a la progresión (3,7 vs. 2,3 m). La mediana de supervivencia fue de 13,9 meses para el régimen de 24 horas frente a 11,8 meses para el de 3 horas. También se ha explorado el fármaco en primera línea logrando tasas de respuesta del 17,1%, con supervivencia libre de progresión y supervivencia global al año de 21 y 72% respectivamente.

De la experiencia acumulada en los diferentes ensayos clínicos se han detectado algunas características del fármaco que aumentan aun más su potencial terapéutico:

1. Las respuestas radiológicas suelen aparecer tarde, con lo cual muchas veces manteniendo el fármaco más

tiempo logramos más beneficios de los descritos en ensayos previos.

2. Las estabilizaciones suelen ir asociadas a prolongaciones importantes en la supervivencia.

3. Los criterios RECIST en la evaluación de respuesta pueden subestimar el potencial terapéutico del fármaco, ya que se han descrito que los cambios en densidad (al igual que en GIST con imatinib) también se asocian a beneficio posterior en supervivencia.

4. Los tratamientos a largo plazo son viables, ya que el fármaco no presenta toxicidad acumulativa.

5. No se han detectado diferencias significativas en toxicidad dependiendo de la edad del paciente, por lo que el fármaco es seguro también en población anciana.

6. Se ha descrito que tras suspensión de tratamiento tras lograr una respuesta inicial, el retratamiento con trabectedina puede lograr otra vez respuestas.

Por otro lado, hasta ahora solo conocemos la actividad del fármaco usado en monoterapia, pero se han realizado estudios fase I en combinación, principalmente con doxorrubicina, en que se ha mostrado como combinación viable en clínica. Está en marcha ya un ensayo fase III randomizado liderado por el grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) que explora la combinación frente a la doxorrubicina en monoterapia en 1ª línea. Estos estudios en combinación pueden ayudar a extraer mayor potencial terapéutico del fármaco.

Además, empiezan a haber datos, especialmente en liposarcomas, de una mayor actividad del fármaco asociado a algunas translocaciones específicas, y otras características moleculares, que pueden contribuir a que el fármaco sirva para completar el todavía rudimentario mapa de tratamiento individualizado en SPB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Mehren M. Role of new chemotherapy agents in soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:198-205.
2. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23 (3):576-84.
3. Demetri, GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-96.
4. Blay JY. Trabectedin: An emerging therapeutic option in soft tissue sarcoma. *Eur J Clin Med Oncol* 2009;1:1-7.
5. Thornton KA. Trabectedin: the evidence for its place in therapy in the treatment of soft tissue sarcoma. *Core Evid* 2010;4:191-8.
6. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, et al. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2579-86.
7. D'Adamo DR. Appraising the current role of chemotherapy for the treatment of sarcoma. *Semin Oncol* 2011;38(Supl. 3):S19-29.

Tumores cerebrales: situación actual

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El GBM es el tumor maligno cerebral primario más frecuente en el adulto, englobando al 52% de todos los tumores cerebrales primarios. La incidencia es de 2-3/100.000 personas, tanto en Europa como en EE. UU. La mediana de supervivencia es, generalmente, menor de 1 año, y la mayoría de los pacientes fallecen en los primeros 2 años.

El tratamiento de los tumores cerebrales primarios es, inexorablemente, multidisciplinar; las mejoras en la supervivencia conseguidas en los últimos años en glioblastoma (GB) vienen de la mano de los avances acontecidos en el conocimiento molecular, la cirugía, la radioterapia y de los tratamientos sistémicos.

AVANCES MOLECULARES Y DE IMAGEN

Un mejor conocimiento de la biología de los gliomas ha permitido clasificar a los GB primarios en 4 grupos con diferencias moleculares claras y con, probables, repercusiones terapéuticas y pronósticas (proneural, neural, mesenquimal y clásico).

Otro avance de interés es el papel de IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1) como factor pronóstico en pacientes con gliomas de alto grado, presentando mejor pronóstico aquellos que presentan mutación (1).

En cuanto a la valoración de la respuesta, en el año 2010 se publicaron los criterios RANO; se trata de adaptar a la realidad clínica los criterios clásicos de McDonald (2).

TRATAMIENTO TRAS PRIMERA CIRUGÍA

En 2005, Stupp, et al. publicaron los resultados del estudio fase III aleatorizado EORTC 26981), el cual comparaba un régimen de concomitancia radioterapia y TMZ frente a radioterapia.

Quinientos setenta y tres pacientes diagnosticados de GBM fueron aleatorizados a una de las dos ramas; en el

brazo de TMZ el esquema que se administró fue el siguiente: 75 mg/m²/día continuo hasta el final de la radioterapia, seguido de seis ciclos de TMZ adyuvante a dosis de 150-200 mg/día durante 5 días cada 28 días. El objetivo primario (30% de incremento en la mediana de supervivencia global [SG]) fue alcanzado (12,1 vs. 14,6 meses; $p < 0,0001$; hazard ratio [HR]: 0,63). La SLP fue de 5 frente a 6,9 meses ($p < 0,0001$; HR: 0,54). Otro dato de interés, aunque no estadísticamente significativo, era la supervivencia a 2 años del 26 frente el 10% del grupo de radioterapia sola; además, uno de cada cinco pacientes tratados con la combinación estaban vivos a los 42 meses.

Los datos de seguridad mostraron que este esquema es bien tolerado: más del 90% de los pacientes completaron el tratamiento radioterápico y cerca del 90% recibieron más del 90% de la dosis de TMZ concomitante planeado. La toxicidad hematológica grado III-IV ocurrió en el 7% de los pacientes durante la concomitancia y en el 16% durante la adyuvancia con TMZ.

Los resultados tras 4 años de seguimiento siguen confirmando un beneficio en supervivencia para el grupo de pacientes tratados con TMZ y también cuando se subclasifican según los grupos pronóstico del análisis de partición recursiva (RPA) (12,1% de los pacientes vivos a los 4 años) (3).

Estos resultados han conseguido demostrar el beneficio de la quimioterapia en combinación con la radiación, por cuyo motivo es el estándar de tratamiento en estos momentos.

No quisiera dejar pasar la ocasión de hacer algunos comentarios sobre dos aspectos que, aunque independientes, van de la mano en el manejo de estos pacientes: me refiero, por un lado, a todo lo relacionado con la metilación del promotor de *MGMT* y, por otro, el fenómeno de la pseudoprogresión. Empezaremos con el primero de ellos. Cuando hablamos de *MGMT* lo estamos haciendo de una enzima (O-6-metil-guanina-ADN-metil-transferasa) que tiene la capacidad de reparar el daño sobre el ADN que produce un fármaco como

TMZ; cuando el promotor de esta enzima presenta metilación en los islotes CpG, no se transcribe correctamente la misma y la inactiva, no permitiendo la reparación de dicho material genético. Este conocimiento molecular permitió, en el estudio comentado previamente de la EORTC de TMZ + RT frente a RT, objetivar que este evento era un factor predictivo de respuesta a TMZ. (4)

Otro aspecto de sumo interés desde el punto de vista terapéutico es que sabemos que, durante el proceso de reparación del ADN, la enzima se consume y tiene que ser sintetizada de nuevo. La administración prolongada (en pautas continuas o dosis densas) podría mejorar la actividad antitumoral del fármaco. Recientemente hemos podido disponer de los resultados de un estudio internacional (RTOG 0525/EORTC Intergroup Trial) en el que los pacientes se aleatorizaron al brazo estándar del régimen de Stupp, pero con 12 ciclos de TMZ adyuvante, frente al mismo tratamiento de quimiorradioterapia concurrente pero 12 meses de TMZ administrada a dosis de 75-100 mg/m²/día 21 días cada 28 días. El estudio fue estratificado por el estado de metilación del *MGMT*, y pretende aclarar si las dosis continuas y densas de TMZ son mejores a la dosificación mensual y si los pacientes no metilados se benefician de pautas densas de TMZ. Los datos presentados en el último congreso SON de noviembre 2011 demuestran que las pautas continuas no mejoran la supervivencia y aumentan la toxicidad, fundamentalmente hematológica.

Un concepto importante en el día a día de la clínica es el de pseudoprogresión; se define como una falsa progresión clínica o radiológica normalmente reversible mediante medidas farmacológicas como corticoides o manitol; suele aparecer poco después de finalizar el tratamiento concomitante (habitualmente en los primeros 3 meses) y afecta a un tercio de los pacientes que están recibiendo dicho tratamiento. Dos aspectos de interés a remarcar en este apartado son los que tienen que ver, por un lado, con los hallazgos quirúrgicos y, por otro, la relación con la metilación de *MGMT*. En cuanto al primero de ellos, en una serie de pacientes que fueron reintervenidos, al constatar imágenes sugestivas de progresión, se constató la presencia de necrosis en el 50% de los casos. Por otro lado, se ha encontrado una relación clara entre el aumento de supervivencia y la presencia de pseudoprogresión; este evento es más frecuente en los pacientes que presentan tumores con metilación de *MGMT*.

En la actualidad, diferentes estudios están analizando el papel que la adición de nuevas moléculas (bevacizumab, cilengetide) al esquema clásico puede jugar en incremento de supervivencia.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LAS RECURRENCIAS

En la actualidad, en los pacientes que recaen y que no han recibido TMZ, el tratamiento estándar es dicho fármaco. Tanto en una fase II en GBM (SLP de 6 meses del 18%, con un 46% de pacientes libres de progresión a los 6 meses y una respuesta radiológica del 8%) (5) como en un ensayo aleatorizado de TMZ frente a pro-

carbazona, mostró un beneficio significativo para la TMZ, con una SLP de 6 meses del 21 frente al 8%, una mediana de SLP superior (12,4 vs. 8,3 semanas) y una mediana de supervivencia a los 6 meses del 60 frente al 44% (6). Dichos estudios llevaron a la aprobación de TMZ para las recurrencias de gliomas de alto grado en Europa.

Existen otras formas de administrar TMZ distintas a las utilizadas en los ensayos comentados previamente (150-200 mg/m²/día durante 5 días cada 28 semanas); estas pautas (metronómica: diaria 50 mg/m²/día sin descanso; dosis densas: 150 mg/m² días 1-7 y 14-21 cada 28, y 85-100 mg/m²/día durante 21 días cada 28) intentan aumentar la intensidad de dosis sin aumentar la toxicidad.

Con dichas pautas se han obtenido resultados variables con beneficio clínico (respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP] + enfermedad estable [EE]: 9-91%, y SLP de 6 meses: 18-46%, en pacientes previamente expuestos a TMZ).

Bevacizumab: hasta la fecha se han realizado varios ensayos fase II en recaída; de ellos, quizá el más importante es el estudio BRAIN (7). Se trata de un estudio fase II, multicéntrico, que incluyó a 167 pacientes con GBM recurrente tras tratamiento inicial con TMZ y radioterapia. El objetivo primario fue la SLP a los 6 meses, así como la tasa de respuesta. Los objetivos secundarios incluyeron la SG, la SLP, la duración de la respuesta al tratamiento y la seguridad. Los pacientes recibieron Avastin® a una dosis de 10 mg/kg/2 semanas en monoterapia frente a la combinación con irinotecan. La mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento con bevacizumab redujeron la dosis de esteroides.

En relación con la función cognitiva, aquellos pacientes que respondieron al tratamiento presentaban una mejora en la misma (75% en el grupo tratado con bevacizumab y 60,7% en el grupo de combinación). En cuanto a supervivencia, la monoterapia incrementa la SLP de enfermedad a los 6 meses en casi la mitad de los pacientes (42,6%), cifra que asciende al 50,3% cuando se combina con irinotecan. Con bevacizumab la mediana de supervivencia total fue de 9,2 meses respecto a los 8,7 meses del grupo tratado con la combinación. Asimismo, los efectos adversos se correspondieron mayoritariamente con los observados en estudios previos con Avastin®.

En cuanto a su situación de uso, Avastin® está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) desde mayo de 2009 para el uso en recaída. En Europa, la EMA no ha aprobado su uso por la falta de ensayos fase III.

Otras posibilidades terapéuticas se centran en nitrosoureas, como fotemustina, con ensayos fase II que demuestran una actividad muy interesante y buena tolerancia.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN GLIOBLASTOMAS

A pesar de que se conocen algunas de las vías más importantes que están alteradas en GBM, los resultados con terapias dirigidas molecularmente no están dando

los frutos esperados; éste es el caso de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como erlotinib/gefitinib (inhibidores EGFR), temsirolimus (inhibidor de la vía *mammalian target of rapamycin* [mTOR]) y tipifarnib (inhibidor de farnesil transferasa), imatinib mesilato (inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR]), c-kit y Bcr-Abl), cuyos resultados de los estudios fase II ya han sido publicados. Aunque los datos más frecuentes publicados no animan al uso combinado de nuevas dianas, posiblemente deberemos conocer un poco más sobre estas vías en gliomas y no extrapolar los resultados de otros tumores sólidos; un ejemplo de ellos es erlotinib, en que los resultados del tratamiento de GBM han sido discordantes en función de la literatura a la que uno acceda: PTEN, EGFR y EGFRvIII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yan H, et al. NEJM 2009;360:765-73
2. Wen PY, et al. JCO 2010;28:1963-72.
3. Stupp R, Heet al. Lncet Oncology 2009;10:459-66.
4. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003.
5. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Ann Oncol 2001;12(2):259-66.
6. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer. 2000;83(5):588-93.
7. Cloughesy T, Prados M, Wen P, et al. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) in 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). ASCO Ann Meeting; 2008 [abstract 2010b].

Nuevos avances en el tratamiento con heparina: semuloparina

A. J. MUÑOZ MARTÍN

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

INTRODUCCIÓN

Hasta el año 2011 y de acuerdo a las guías terapéuticas de la ACCP (1), ASCO (2), ESMO (3), NCCN (4) y SEOM (5) no existía indicación de tromboprolifaxis primaria en los pacientes oncológicos ambulatorios que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica excepto si han sido diagnosticados de mieloma múltiple y se propone tratamiento con talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona o quimioterapia. Sin embargo durante el pasado año se ha producido un cambio de notable interés en esta recomendación. En la actualización de las guías ESMO de 2011 (6) esta recomendación se ha matizado, concretamente se puntualiza que en pacientes con cáncer avanzado que estén recibiendo quimioterapia la profilaxis podría ser considerada en pacientes ambulatorios de alto riesgo. Probablemente esta es una de las recomendaciones que cambiará de forma significativa en un futuro próximo.

INCIDENCIA DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Diversos estudios han demostrado que el cáncer induce un estado protrombótico incrementando el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica (ETE). Se estima que el diagnóstico de cáncer cuadruplica el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico (7). Se ha descrito un incremento de la incidencia de los fenómenos tromboembólicos en los pacientes oncológicos en las dos últimas décadas de origen multifactorial y, de forma más específica de eventos asintomáticos. Diversas causas se han relacionado con este incremento, entre ellas destaca la introducción de nuevas terapias en el manejo de neoplasias malignas y la mejora de los métodos diagnósticos en el cáncer, como la introducción del TAC helicoidal. Recientemente se han publicado dos estudios que describen una alta incidencia de ETE en pacientes oncológicos considerados de alto riesgo,

como son pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas (8,9). En ambos estudios la incidencia de ETE sobrepasa el 30% de los pacientes analizados asociándose a un peor pronóstico.

El tratamiento con quimioterapia se ha establecido como un factor de riesgo independiente de ETE. La quimioterapia ha demostrado amplificar el efecto protrombótico de las células tumorales incrementando aún más el riesgo de desarrollar un episodio tromboembólico. Un estudio de cohortes demuestra un incremento de riesgo de ETE con quimioterapia en enfermedad maligna de 6,5 (OR 6,5; IC 95%, 2,1-20,2) (6). El riesgo de ETE es máximo al inicio de la quimioterapia y decrece lentamente después de los primeros meses de tratamiento. Entre los fármacos implicados, incluyendo tratamientos biológicos, destacan: sales de platino, 5-fluorouracilo, antraciclinas, mitomicina-C, talidomida, lenalidomida, bevacizumab, sorafenib y sunitinib (10).

ENSAYOS CLÍNICOS CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR COMO PROFILAXIS DE LA ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Recientemente se han publicado tres ensayos clínicos con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que ha demostrado el beneficio de la tromboprolifaxis en el grupo de pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento con quimioterapia sistémica. En 2009 se publicó en *Lancet Oncology* el estudio PROTECHT (11) que compara nadroparina frente a placebo en un grupo heterogéneo de tumores localmente avanzados o metastásicos. Se randomizaron 1.166 pacientes y se demostró una diferencia significativa en la reducción de eventos tromboembólicos venosos y arteriales sintomáticos (objetivo primario del estudio) a favor de la HBPM con una tasa de eventos del 3,9% en la rama de placebo frente al 2% en la rama experimental ($p = 0,02$) sin un incremento significativo en de sangrados. En ASCO 2010 se presentó el estudio alemán CONKO-004 que

randomiza 312 pacientes con cáncer de páncreas avanzado en tratamiento con quimioterapia de primera línea a enoxaparina frente a placebo. De nuevo se demuestra una reducción significativa de los eventos tromboembólicos venosos a los 3 meses, 9,87% rama de placebo vs 1,25% rama experimental con enoxaparina ($p < 0,05$) y es de destacar que esta reducción se mantuvo de forma significativa a los 12 meses, 15,13 vs. 5% ($p < 0,05$). El tratamiento con enoxaparina fue bien tolerado y no se demostraron diferencias significativas en la tasa de sangrados mayores y no se encontraron diferencias en supervivencia global. Por último en el pasado mes de noviembre de 2011 se publicó en *European Journal of Cancer* el estudio británico FRAGEM-UK (12) que compara dalteparina vs placebo en pacientes con cáncer de páncreas avanzado en tratamiento con gemcitabina. Se incluyeron 123 pacientes. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante el periodo de profilaxis se redujo del 23% en la rama de placebo al 3,4% en la rama con dalteparina ($p = 0,002$), con una RR de 0,145 (IC 95% 0,035-0,612). No se describieron diferencias en sangrados mayores ni eventos adversos severos ni inesperados.

Estos tres estudios en conjunto demuestran que la tromboprofilaxis primaria con HBPM es efectiva y segura en un grupo de pacientes de alto riesgo de desarrollar ETE como son los pacientes oncológicos ambulatorios que reciben tratamiento con quimioterapia.

SEMULOPARINA, UN NUEVO ANTICOAGULANTE

Semuloparina es un nuevo anticoagulante de origen biológico, concretamente una heparina de ultrabajo peso molecular, que mediante un proceso de despolimerización altamente selectivo es enriquecida en puntos de unión a la antitrombina III. Esto hace que tenga una alta actividad anti factor Xa y casi residual anti factor IIa (anti-Xa/anti-IIa > 30). Su peso molecular es de 2.000-3.000 Daltons y su vida media de 16-20 h (13) lo que permite una dosificación de una vez al día. Presenta una excelente biodisponibilidad que alcanza el 98% tras una inyección subcutánea y la eliminación es principalmente renal. En estudios farmacocinéticos comparativos con HBPM como enoxaparina y bemiparina, se ha encontrado un perfil de seguridad muy favorable con menor riesgo de hemorragia que dichas heparinas (14), aspecto especialmente relevante en pacientes frágiles como son los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia.

RESULTADOS CON SEMULOPARINA EN PACIENTE ONCOLÓGICO SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA ESTUDIO SAVE-ONCO

En el pasado congreso ASCO 2011, se han presentados los resultados del ensayo fase III SAVE ONCO-EFC6521 (15) que ha analizado el valor de la tromboprofilaxis primaria con semuloparina en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. El objetivo del estudio

fue comparar la eficacia de semuloparina con placebo para la prevención de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en este grupo de pacientes y evaluar la seguridad de semuloparina. Este estudio randomizó 3.200 pacientes con una relación 1:1 a recibir placebo o semuloparina (una inyección subcutánea de 20 mg al día). Es de destacar que nunca antes ningún estudio había incluido este número tan elevado de pacientes en cualquiera de las indicaciones posibles de profilaxis en el paciente oncológico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de tumores localmente avanzado o metastásicos de pulmón, colon, páncreas, estómago, vejiga y ovario considerados todos de alto riesgo de desarrollar ETV. Se estratificaron los pacientes por tipo de cáncer, estadio de la enfermedad y localización geográfica. Se excluyeron pacientes con ECOG 3-4 y aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o que tuvieran contraindicación para tratamiento anticoagulante. El objetivo primario de eficacia estuvo compuesto por la suma de trombosis venosa profunda sintomática y cualquier embolia de pulmón y el objetivo primario de seguridad fue cualquier sangrado clínicamente relevante incluyendo en esta categoría sangrados mayores o sangrados no mayores pero clínicamente relevantes. En cuanto a las características clínicas ambos brazos de tratamiento estuvieron bien balanceados. Aproximadamente dos tercios de los pacientes incluidos presentaban cáncer colorrectal o pulmón y cerca del 20% del total de los pacientes eran portadores de un catéter venoso central. La relación enfermedad metastásica/localmente avanzada fue 68 y 32% respectivamente.

El objetivo primario de eficacia ocurrió en el 1,2% de los pacientes en la rama de semuloparina en comparación con el 3,4% en la rama de placebo (HR: 0,36 [0,21-0,60]; $p < 0,0001$), lo que supone una reducción del riesgo del 64%. Se redujeron todos los componentes del objetivo primario de eficacia:

- Trombosis venosa profunda sintomática:
 - Placebo 2,1% vs. semuloparina 0,7%; OR 0,32 (0,15-0,62).
- Cualquier embolia de pulmón:
 - Placebo 1,5% vs. semuloparina 0,6%; OR 0,41 (0,19-0,85).
- Embolia de pulmón no fatal:
 - Placebo 0,9% vs. semuloparina 0,2%; OR 0,20 (0,05-0,63).
- Muerte relacionada con enfermedad tromboembólica venosa:
 - Placebo 0,6% vs. semuloparina 0,4%; OR 0,77 (0,27-2,13).

En cuanto a los eventos adversos no hubo diferencias estadísticamente significativas. El 2,8% de los pacientes experimentaron sangrados clínicamente relevantes en el grupo de semuloparina en comparación con el 2,0% en el grupo de placebo OR 1,41 (0,89-2,25). Los sangrados mayores ocurrieron de forma similar en los ramas del estudio (1,2% semuloparina vs. 1,1% placebo, OR 1,05 [0,55-2,04]).

El estudio SAVE ONCO demuestra que una profilaxis continua con semuloparina durante el tratamiento con quimioterapia en régimen ambulatorio es beneficio-

sa y segura, reduciendo de forma significativa la ETV sin incrementar los sangrados. Los resultados obtenidos por el estudio SAVE-ONCO han permitido presentar un dossier de registro para la EMA para la solicitud de indicación de prevención de ETV en pacientes con cáncer de alto riesgo que inician quimioterapia. Junto con la profilaxis del paciente oncológico quirúrgico y del paciente oncológico médico ingresado, la profilaxis del paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario se establecerá como la tercera indicación de tromboprofilaxis en Oncología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
2. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
3. Mandala M, et al. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20:182-4.
4. Wagman LD, et al. Venous thromboembolic disease: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:838-69.
5. Muñoz AJ, et al. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2011;13:592-6.
6. Mandala M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 6):vi85-92.
7. Heit HA, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
8. Menapace LA, et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011;106:371-8.
9. Epstein AS, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer*. 2011 Oct 11. doi: 10.1002/cncr.26600. [Epub ahead of print].
10. Khorana AA, et al. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2007;27:4839-47.
11. Agnelli G, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.
12. Maraveyas A, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print].
13. Viskov C, et al. Description of the chemical and pharmacological characteristics of a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin, AVE5026. *J Thromb Haemost* 2009;7:1143-51.
14. Jeske WP, et al. A common standard is inappropriate for determining the potency of ultra low molecular weight heparins such as semuloparin and bemiparin. *Thromb Res* 2011;128:361-7.
15. Agnelli G, et al. The ultra-low molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer receiving chemotherapy: SAVE ONCO study. 2011 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA9014).

Vinflunina en el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga

J. GARCÍA MATA, O. FERNÁNDEZ CALVO, M. A. ALONSO BERMEJO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense

INTRODUCCIÓN

El cáncer urotelial de vejiga constituye la 4ª neoplasia más frecuente en Estados Unidos y Europa. En el 25% de las ocasiones, este tumor debuta con afectación de la capa muscular o con metástasis. En aquellos casos que desarrollan metástasis, la quimioterapia con esquemas que contienen cisplatino supone el tratamiento estándar de primera línea (1). Con estas combinaciones obtenemos un porcentaje importante de respuestas iniciales, pero dado que la progresión posterior es la norma, se necesitan nuevos fármacos que mejoren las expectativas terapéuticas de los pacientes.

Vinflunina es un alcaloide de la vinca de tercera generación, semisintético, obtenido a partir de la adición de dos átomos de flúor en la posición C-200 de la molécula de vinorelbina.

Su principal mecanismo de acción es la interacción con la tubulina, un componente de los microtúbulos del huso mitótico. Estos últimos son una diana fundamental de distintos agentes antineoplásicos como taxanos o alcaloides de la vinca, ya que actúan durante la mitosis coordinando la segregación cromosómica. Vinflunina se caracteriza por tener una menor afinidad por la tubulina que otros alcaloides de la vinca, lo que permite alcanzar una mayor concentración intracelular (1,2). Diversos estudios sugieren que existe una correlación inversa entre el grado de afinidad por la tubulina y la inhibición de la proliferación celular. Vinflunina reduce la red de microtúbulos de las células en interfase e induce una detención del ciclo celular en la fase G2 + M *in vitro* (3).

VINFLUNINA EN EL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA

La actividad clínica de vinflunina ha sido evaluada en dos estudios fase II y un estudio fase III.

El primer ensayo fase II (VFL202) evaluaba la eficacia de vinflunina en pacientes con carcinoma de células

transicionales del tracto urinario (TCCU) avanzado que habían sido tratados con un régimen basado en platino. El objetivo principal era la tasa de respuestas global (ORR) siendo los objetivos secundarios la duración de la respuesta, supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS) y seguridad (4).

Un total de 51 pacientes fueron tratados con vinflunina a dosis de 320 mg/m² cada 3 semanas. 9 pacientes obtuvieron respuesta siendo la ORR de 18% (95% CI: 8,4-30,9%) y un 67% (95% CI: 52,1-79,3%) presentaron control de su enfermedad (respuesta parcial y estabilización enfermedad), con una duración media de la respuesta de 9,1 meses (95% CI: 4,2-15). Cabe destacar que se obtuvieron respuestas en pacientes con factores de mal pronóstico como un intervalo corto (< 12 meses) desde la administración previa de tratamiento (19%, incluyendo un 11% de respuestas en pacientes que habían progresado en menos de 3 meses a un tratamiento previo con platino), presencia de enfermedad visceral (20%) y tratamiento previo con alcaloides de la vinca (14%). La PFS fue de 3 meses (95% CI: 2,4-3,8) y la OS de 6,6 meses (95% CI: 4,8-7,6).

Los efectos secundarios grado 3-4 incluyeron neutropenia (67%) con sólo un 10% de neutropenia febril, fatiga (10%), estreñimiento (8%) y dolor abdominal (8%). No se objetivaron neuropatía ni disfunción renal grado 3-4.

Un segundo ensayo fase II (CA001) evaluaba la eficacia de vinflunina en pacientes con TCCU avanzado que habían recibido un régimen previo con platino bien como terapia adyuvante/neoadyuvante o como tratamiento de primera línea en enfermedad metastásica. Vinflunina se administró inicialmente con dos regímenes. En pacientes con Karnofsky de 80 ó 90, disfunción renal, irradiación pélvica previa o edad superior a 75 años la dosis inicial fue de 280 mg/m² cada 3 semanas, con una dosis posterior de 320 mg/m² si presentaban buena tolerancia tras el primer ciclo. En el resto de los pacientes la dosis inicial era de 320 mg/m² (5).

Se incluyeron un total de 175 pacientes de los que 151 recibieron al menos una dosis con vinflunina. Los pacientes presentaban un peor pronóstico que los incluidos en el estudio anterior, ya que, se incluyeron un mayor porcentaje con enfermedad refractaria, con progresión al tratamiento previo menor de 6 meses en un 77% de los casos y 54% con un intervalo menor de 3 meses.

El objetivo principal era la tasa de respuestas evaluada por una comisión independiente. Se obtuvieron respuestas parciales en 22 pacientes, con una tasa de respuestas del 15% (95%CI: 9-21%) con una duración media de la respuesta de 6 meses (95% CI: 5,4-9,5 meses). 64 pacientes (42%) presentaron estabilización de su enfermedad. La SLP fue de 2,8 meses (95% CI: 2,6-3,8 meses) y la OS de 8,2 meses (95% CI: 6,8-9,6 meses) respectivamente.

Los efectos secundarios grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (58%), estreñimiento (17%), fatiga (13%) y dolor abdominal (5%).

Sin duda, la evidencia científica más relevante sobre el papel de vinflunina en el cáncer de vejiga avanzado, proviene de un ensayo fase III, prospectivo, randomizado y multicéntrico, publicado por Bellmunt y colaboradores evalúa la actividad de vinflunina en pacientes con TCCU localmente avanzado, irreseccable o metastásico que han progresado a una primera línea de tratamiento con un régimen basado en platino (6).

Un total de 470 pacientes, fueron aleatorizados a recibir vinflunina asociado al mejor tratamiento de soporte (BSC) frente a BSC. El objetivo principal era la supervivencia global (OS), mientras que los objetivos secundarios eran PFS, ORR, control de enfermedad (definido como la suma de respuestas completas, respuestas parciales y estabilización de enfermedad), beneficio clínico y calidad de vida.

Vinflunina se administró a dosis de 320 mg/m² cada 3 semanas, siendo la dosis de 280 mg/m², en pacientes con PS 1 o que habían recibido previamente tratamiento con radioterapia, pudiendo escalar la dosis a 320 mg/m² tras el primer ciclo si no existían toxicidades hematológicas que causasen retrasos en la administración de tratamiento.

Las características de ambos brazos estaban bien balanceadas con aproximadamente un 74 % de pacientes con enfermedad visceral, un 40% presentando afectación de tres o más órganos y un 80% con recaída o progresión en los seis meses tras tratamiento quimioterápico previo. Sin embargo existía un diferencia del 10% en el brazo de vinflunina de pacientes que presentaban PS de 1 comparado con el brazo control.

El objetivo principal era alcanzar una mejoría en la OS de 2 meses. En la población por intención de tratar se objetivaron diferencias en OS (6,9 meses vs. 4,6 meses) con una reducción del riesgo de muerte del 12%, sin alcanzar la significación estadística (HR 0,88; 95% CI, 0,69-1,12, p = 0,287). Sin embargo, en un análisis preplanificado en el que se incluía solamente la población elegible (se excluyeron del análisis los 13 pacientes que resultaban no elegibles para el estudio), se comprueba que la supervivencia global se incrementa de 4,3

(BSC) a 6,9 meses (Vinflunina + BSC), lo que supone con una reducción del riesgo de muerte del 22% alcanzando la significación estadística (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,99; p = 0,040).

En el análisis multivariante de OS en la población por intención de tratar ajustado por los factores pronósticos preespecificados (ECOG, hemoglobina < 10, presencia de metástasis hepáticas) se demostró que vinflunina tenía un impacto pronóstico independiente en supervivencia global (HR 0,772; 95%CI: 0,61-0,98, p = 0,0360).

En cuanto a los objetivos secundarios (ORR, control de enfermedad y PFS) se obtuvo una diferencia significativa en todos ellos a favor de vinflunina comparado con BSC (ORR: 8,6 vs. 0%; p = 0,026, control de enfermedad 41,1 vs. 24,8%; p = 0,002 y PFS 3 vs. 1,5 meses; p = 0,001; HR = 0,68; IC 95%, 0,54-0,86).

Con respecto a la toxicidad, vinflunina es un fármaco bien tolerado. La toxicidad hematológica fue frecuente pero reversible, con tan sólo dos pacientes que precisaron discontinuar tratamiento. Se objetivó neutropenia grado 3-4 en un 50% de los pacientes y neutropenia febril en un 6% en el brazo de vinflunina y BSC. En cuanto a las toxicidades no hematológicas las más frecuentes fueron fatiga, estreñimiento, náuseas, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, alopecia y estomatitis, siendo los efectos más frecuentes grado 3-4 fatiga, estreñimiento y dolor abdominal.

No se objetivaron diferencias en calidad de vida ni en beneficio clínico.

Los resultados de este estudio fase III condujeron a la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento en septiembre de 2009, de vinflunina como tratamiento de elección en pacientes con TCCU avanzado o metastásico que hayan fracasado a un tratamiento previo que incluyera derivados de platino.

En la actualidad, varios estudios analizan el papel de vinflunina en primera línea de tratamiento del cáncer avanzado de vejiga o como mantenimiento tras el esquema estándar de cisplatino y gemcitabina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mamtani R, Vaughn DJ. Vinflunine in the treatment of advanced bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(1):13-20.
2. Gerullis H, Ecker T, Eimer C, Wishahi M, Otto T. Vinflunine as second-line treatment in platinum-resistant metastatic urothelial carcinoma: a review 2011;22(1):9-17.
3. Braguer D, Barret JM, McDaid H, Kruczynski A. Antitumor activity of vinflunine: effector pathways and potential for synergies. *Semin Oncol* 2008;35(sup. 3):S13-S21.
4. Culine S, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkow T, Lorenz J, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Breast Cancer* 2006;94(10):1395-401.
5. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009;115(18):4110-7.
6. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-61.

Pazopanib, experiencia clínica en el abordaje de 1ª línea de cáncer renal: nuevas posibilidades y beneficios

J. A. ARRANZ ARIJA

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

Actualmente se sigue considerando al carcinoma renal metastático (CRM) como una enfermedad incurable, sin embargo, los importantes avances producidos recientemente en el conocimiento de la biología tumoral, particularmente la angiogénesis y la vía mTOR, han permitido el desarrollo de nuevas drogas muy eficaces para esta enfermedad. Así, sorafenib demostró su superioridad sobre placebo como segunda línea tras un tratamiento inicial con citoquinas (1). Sunitinib (2) y la combinación de bevacizumab-interferón (3,4) han demostrado superioridad respecto a interferón como tratamiento inicial de los pacientes con pronóstico intermedio o bueno de la clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), y lo mismo puede decirse de temsirolimus para pacientes de mal pronóstico (5), y everolimus en pacientes en progresión tras antiangiogénicos (6). Afortunadamente este escenario sigue mejorando continuamente, bien por la aparición de nuevas drogas, por combinación de varias o por la utilización secuencial de las ya existentes. Pazopanib es un ejemplo de ello.

Pazopanib es un fármaco oral con potente efecto inhibidor multikinasa, que se une al dominio citoplasmático de VEGFR1, 2 y 3, PDGFR y c-kit, por lo que tiene efecto antiangiogénico e inhibidor de los procesos de supervivencia, proliferación celular y metástasis, como ya demostró en los estudios preclínicos en varios modelos animales. Un ensayo fase II en 60 pacientes sin tratamiento previo (67%) o pretratados con citocinas (23%), bevacizumab (8%) o ambos (2%), demostró una capacidad para controlar la enfermedad del 82% (respuesta global y estabilización) (7).

Estos datos sirvieron de base para la planificación del ensayo fase III, un estudio aleatorizado, doble ciego, fase III en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado sin tratamiento previo o pretratados con citocinas, para comparar la eficacia y seguridad de pazopanib frente a placebo en CCR avanzado (8). Se incluyeron 435 pacientes con CCR de células claras avanzado y enfermedad medible, sin tratamiento previo

o 1 tratamiento previo basado en citocinas, que fueron estratificados y aleatorizados 2:1 a pazopanib 800 mg/día o placebo. El objetivo primario fue supervivencia libre de progresión (SLP). Los objetivos secundarios fueron Supervivencia global (SG), porcentaje de respuesta global (RG) y seguridad. Los pacientes recibieron tratamiento continuado hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. En caso de progresión, los pacientes con placebo pudieron recibir pazopanib mediante una extensión del estudio. El tamaño muestral se calculó para un objetivo de SLP, con suficiente potencia para analizar cada uno de los dos subgrupos (primera línea y progresión a citocinas).

Se incluyeron pacientes con histología de células claras, enfermedad medible, adecuada función orgánica y ECOG 0-1, que tras ser estratificados según su ECOG, realización o no de nefrectomía previa y tratamiento o no con citocinas previas, fueron aleatorizados a recibir pazopanib o placebo. El estudio se planificó inicialmente para incluir pacientes en segunda línea tras citocinas, pero a medida que se dejaron de utilizar por la disponibilidad de TKI, se permitió también la inclusión de pacientes sin tratamiento previo. Tal y como se muestra en la figura 1, los resultados mostraron un incremento significativo de la SLP con pazopanib tanto en la población global del estudio (9,2 vs. 4,2 meses; HR: 0,46; IC95: 0,34, 0,62; $p < 0,0000001$), como en los pacientes sin tratamiento previo (11,1 vs. 2,8 meses; HR: 0,40; IC95%: 0,27, 0,60; $p < 0,0000001$), y en los pacientes pretratados con citocinas (7,4 vs. 4,2 meses; HR: 0,54; 95% CI: 0,35, 0,84; $p < 0,001$). La RG fue del 30% con pazopanib (3% con placebo). En la actualización de los datos de supervivencia global presentados en el congreso de ESMO 2010, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (mediana de SG: 22,9 meses versus 20,3 meses), lo que se explica por la administración de pazopanib al grupo control de forma masiva y precoz, tal y como se planteaba en el estudio por motivos éticos (9).

La tolerancia a pazopanib fue buena. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 ó 2, y hubo esca-

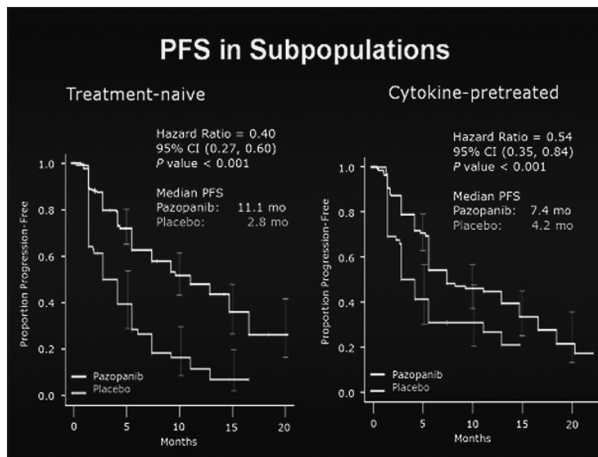


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión en cada una de las subpoblaciones del estudio.

so porcentaje de toxicidades grado 3-4 (G3/4). Los efectos secundarios más importantes fueron diarrea (52%; 4% G3/4), hipertensión (40%; 4% G3/4), cambio en el color del pelo (38%; < 1% G3/4), náuseas (26%; < 1% G3/4), anorexia (22%; 2% G3/4), y vómitos (21%; 2% G3/4). Lo mismo ocurrió con otras toxicidades de clase como mucositis, proteinuria e hipertiroidismo. Fue llamativa la escasa o nula toxicidad hematológica. La alteración analítica más común fue elevación de ALT (53%; 10% Gr 3; 2% Gr 4).

Tanto la probabilidad de respuesta como la de SLP varían dependiendo de características individuales de los pacientes. En un análisis de 27 polimorfismos funcionales de 13 genes, realizado en 397 pacientes incluidos en los estudios fase II y III, tres polimorfismos de IL8 y 5 polimorfismos de HIF1A, NR1I2, y VEGFA mostraron relación estadísticamente significativa con respuesta y SLP. Así, la variante 1790AG de IL8 obtuvo menor SLP que el genotipo nativo AA (27 vs. 48 semanas), la variante 1790AG de HIF1A tuvo menor respuesta y SLP que el genotipo nativo GG (mediana de SLP 20 vs. 44 semanas y RR, 30 vs. 43%). La probabilidad de respuesta fue también menor para la variante 25385TT de NR1I2 comparado con el genotipo nativo CC (37 vs. 50%), y para la variante 1498CC de VEGFA comparado con el genotipo nativo TT (33 vs. 51%). De esta forma, variantes en genes relacionados con la angiogénesis y con la mayor o menor exposición al fármaco parecen predecir la repuesta y tiempo hasta la progresión (10).

De cara al futuro, esperamos con gran interés los resultados del estudio fase III COMPARZ, ya finalizado, en el que se compara pazopanib frente a sunitinib en primera línea de tratamiento en pacientes de pronóstico bueno e intermedio, así como del estudio PISCES de preferencia también frente a sunitinib. Se ha iniciado también el estudio PROTECT, que compara pazopanib frente a placebo en adyuvancia tras la cirugía del tumor

primario en pacientes de riesgo. Por otro lado, la futura validación de los factores predictivos mencionados anteriormente, permitiría una mejor selección de los pacientes y de las estrategias terapéuticas con pazopanib en el tratamiento del CRM.

En conclusión, pazopanib es un fármaco eficaz y seguro, y una de las opciones estándar para el tratamiento de los pacientes con CCR metastático tanto en primera línea como tras progresión a citocinas. En la elección del fármaco más apropiado para el tratamiento de un paciente con carcinoma renal metastático de pronóstico bueno o deben tenerse en consideración entre otros, las diferencias en eficacia y/o toxicidad si finalmente se demostrasen, algunos factores relacionados con el propio paciente, las alternativas disponibles en el centro y la estrategia prevista por el oncólogo para sucesivas recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, for the TARGET Study Group. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
2. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Motzer RJ, Hutson TE, Pharm D, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, et al. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
4. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Smal EJ. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-8.
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
6. Motzer R J, Escudier B, Oudard S, et al, for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
7. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, de Souza PL, Hong B, Rottey F, S, Baker K L, Crofts T, Pandite L, Figlin R. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Journal of Clinical Oncology*, 2007;Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5031.
8. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. *J Clin Oncol* 28;28:1061-8.
9. Sternberg CN, et al.. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced / metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final overall survival (OS) results. *ESMO* 2010: LBA22.
10. Xu CF, Bing NX, Ball HA, Rajagopalan D, Sternberg CN, Hutson TE et al. Pazopanib Efficacy in Renal Cell Carcinoma: Evidence for Predictive Genetic Markers in Angiogenesis-Related and Exposure-Related Genes. *J Clin Oncol* 2011;29:2557-64.

Maximización del diagnóstico biológico en cáncer de pulmón

M. SALIDO GALEOTE

Laboratorio de Citogenética Molecular. Departamento de Patología. Hospital del Mar. Barcelona

El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas asociadas a una alteración genética y la emergencia de ensayos clínicos que asocian eficacia de tratamientos a variantes histológicas específicas, ha resultado en un incremento de las necesidades en el diagnóstico patológico del cáncer de pulmón. Actualmente, es básico para la toma de decisiones clínicas la distinción entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Además, con la aparición de los inhibidores selectivos de tirosina cinasa para el *epidermal growth factor receptor* (EGFR) y los inhibidores de *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) surge la necesidad de identificar a los pacientes portadores de mutaciones en el gen EGFR y de translocaciones de ALK, respectivamente. Además de estas alteraciones se han descrito otras en genes como ERBB2, BRAF, PIK3CA, AKT-1, MAP2K1 y MET, aunque en menor frecuencia (1). El descubrimiento de biomarcadores ha resultado en un cambio en el enfoque del carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), tanto para los clínicos como para los patólogos. Ahora los patólogos tienen la obligación de ser más precisos en el diagnóstico y clasificación de los diferentes subtipos de CPCNP, también en biopsias pequeñas y citologías. La necesidad creciente de estudios moleculares de marcadores predictivos y pronósticos tiene, cada vez más, implicaciones en la recolección del material en el momento del diagnóstico, y requiere de un manejo óptimo de la muestra.

DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE EGFR EN CPCNP

EL gen EGFR codifica para un receptor de membrana tipo I con un dominio tirosina cinasa intracelular, y está formado por 26 exones que comprenden 190Kb en el cromosoma 7p11.2. Este receptor regula funciones celulares esenciales y tienen un papel oncogénico en diferentes tumores. En el CPCNP el mecanismo de activación de EGFR se produce por diferentes mecanismos: sobreexpresión de ligandos de EGFR, amplificación génica y/o mutaciones activadoras en los exones 18 a 21

(2) (Tabla I). El valor predictivo de las mutaciones en EGFR en la respuesta a fármacos que bloquean específicamente EGFR, como los inhibidores de tirosina cinasa (ITKs) [Gefitinib (Iressa, AstraZeneca, UK)], hace imprescindible el estudio de las alteraciones de este gen en adenocarcinomas de pulmón (3). La detección de mutaciones mediante secuenciación directa se ha convertido en el test de predicción y pronóstico utilizado como *gold standard* en la práctica clínica (4).

Las mutaciones de EGFR ocurren en el dominio catalítico tirosina cinasa produciendo cambios conformacionales que promueven la activación constitutiva de este receptor. Las más comunes son las mutaciones en el exón 19 y en el exón 21 (85% de los casos). La existencia de estas mutaciones incrementa la sensibilidad de los pacientes a los ITKs. La sustitución de la treonina-790 por una metionina en el exón 20 es un factor de resistencia a los ITKs. Esta mutación puede encontrarse al diagnóstico o ser adquirida y causar progresión de la enfermedad en pacientes tratados con ITKs (*erlotinib* o *gefitinib*).

TABLA I
 COMPARACIÓN DE TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES EN EGFR

ADENOCARCINOMA (ADK)		
Sobreexpresión EGFR (IHQ)	Ganancias gen EGFR (FISH)	Mutaciones EGFR (Secuenciación directa)
50% ADKs	30-60% ADKs	10-20% ADK
Técnica subjetiva	Técnica reproducible	Técnica reproducible
Heterogeneidad de expresión dentro del tumor	Heterogeneidad en el número de copias dentro del tumor	Biopsias pequeñas insuficientes para estudio molecular
Falta de score universal Valoración según autores	Técnica morfológica Sólo se valoran células neoplásicas	>20% cél. tumorales Microdissección
	No consenso en los criterios de valoración	del <i>in-frame</i> Exón 19 mut puntuales Exón 21 (L858R) Otras mutaciones

DETERMINACIÓN DEL ESTADO DEL GEN ALK EN CPCNP

Soda y cols. (5) publicaron en 2007 la identificación de un nuevo gen de fusión *EML4/ALK* en CPCNP. Este gen codifica para una proteína de fusión con una función aberrante de *ALK* que se ha demostrado que tiene un papel oncogénico mediado por la activación constitutiva de su dominio tironina cinasa. Pacientes con este gen de fusión *EML4/ALK* pueden beneficiarse actualmente de tratamientos específicos con inhibidores de *ALK* como el *Crizotinib* (PF-02341066), inhibidor dual de *ALK* y *MET* (PFIZER).

Existen diferentes métodos de detección de alteraciones de *ALK* en CPCNP.

—*Técnica de inmunohistoquímica (IHQ)* para la detección de la expresión de *ALK*. Se ha descrito que su expresión es menor que los linfomas y son necesarios por ello anticuerpos y protocolos de amplificación específicos diferentes a los utilizados en linfomas. El interés por poner a punto estos anticuerpos radica en la utilización de la IHQ como técnica de *screening*, ya que es una técnica ampliamente utilizada en los servicios de anatomía patológica (6).

—*Las técnicas de RT-PCR* detectan el reordenamiento *EML4/ALK*, aunque su principal limitación es la elevada frecuencia de reordenamientos variantes descritos (hasta 13), implicando a diferentes exones (hasta 8 distintos) del gen *EML4*. Esto hace que sea una técnica poco útil como técnica de *screening* ya que todavía se están identificando nuevas variantes y podemos obtener falsos negativos (7).

—*La técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH)*, hasta el momento, se ha convertido en la técnica *Gold-standard* para la detección de translocaciones del gen *ALK* en CPCNP y para el tratamiento de éstos pacientes con *Crizotinib* (8).

DETERMINACIÓN DE ALK MEDIANTE FISH

Existen en el mercado diferentes sondas de FISH para la determinación del estado del gen *ALK*. Es recomendable la utilización de kits diagnósticos certificados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y/o agencia europea. En agosto de 2011 la FDA aprobó la utilización de la sonda de FISH: *Vysis ALK Break Apart Probe Kit* (*Abbott Molecular*), para la detección de translocaciones de *ALK* (Fig. 1). Se recomienda analizar de 50 a 100 células del área tumoral. Un caso se considera FISH positivo para *ALK* cuando más de un 15% de las células analizadas presentan un patrón de translocación y/o deleción del extremo 5' *ALK*.

Recientemente se ha aplicado la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CISH) como método de detección alternativo para la determinación del estado

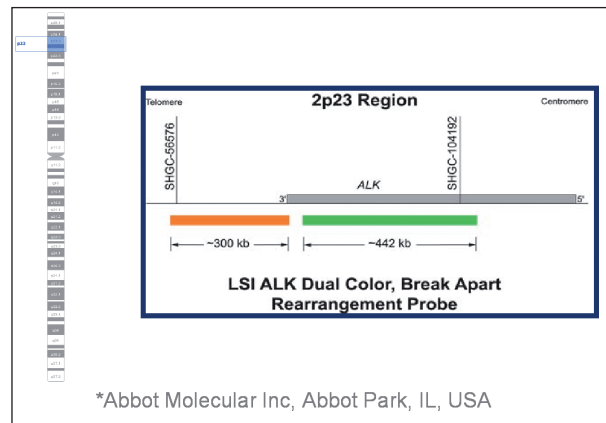


Fig. 1. Esquema de la localización y el diseño de la sonda de rotura del gen *ALK* (Vysis, Abbott Molecular). Esta sonda está compuesta por un fragmento telomérico a *ALK* (extremo 3') marcado en SpectrumOrange (naranja) y un fragmento centromérico a *ALK* (extremo 5') marcado en SpectrumGreen (verde).

del gen *ALK* en CPCNP, obteniendo una buena correlación con las técnicas de FISH e IHQ (9).

BIBLIOGRAFÍA

- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(2):175-80.
- Rosell R, Cuello M, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Felip E, et al. Usefulness of predictive tests for cancer treatment. *Bull Cancer* 2006;93:E101-E108.
- D'Incecco A, Cappuzzo F. Gefitinib for non-small-cell lung cancer treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(6):987-96. Epub 2011 Sep 12.
- Taron M y cols. *Clin Cancer Res* 2005;11:5878-85.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6. Epub 2007 Jul 11. PubMed PMID: 17625570.
- Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol* 2011;6(3):466-72. PubMed PMID: 21258247.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for *EML4-ALK* fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6618-24.
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC, Doebele RC, Zhou Q, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene rearrangements potentially suitable for *ALK* inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 2010;16(22):5581-90. Epub 2010 Nov 9. PubMed PMID: 21062932.
- Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, Nitta H, et al. Detection of *ALK* gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of *ALK* protein expression. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1359-66. PubMed PMID: 21587085.

Cómo mejorar la respuesta de los TKIs en pacientes con mutación EGFR+

R. GARCÍA CAMPELO, N. FERNÁNDEZ NÚÑEZ

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1) y sin duda un reto terapéutico, en el que juegan un papel clave conceptos como medicina personalizada o dianas terapéuticas. En este campo de actuación, la identificación de subgrupos de pacientes con más posibilidades de beneficiarse un determinado fármaco, así como qué tumores dependen de la actividad de una determinada diana o vía para su crecimiento y supervivencia, se ha convertido en un objeto clave de investigación en oncología.

Distintos biomarcadores se han postulado como potencialmente útiles tanto desde el punto de vista pronóstico como predictivo en el manejo del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), pero sin duda la presencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su asociación con mayor sensibilidad a fármacos inhibidores de actividad tirosina-kinasa (TKIs) como gefitinib o erlotinib, han supuesto uno de los grandes avances de los últimos años en el manejo de esta compleja enfermedad.

La activación de este receptor tirosin-kinasa provoca la autofosforilación del dominio intracelular de EGFR, que en último término conduce a la activación de vías de señalización claves en cáncer, implicadas en la supervivencia celular, proliferación, invasión y metástasis (2).

Aunque los resultados sobre valor predictivo/pronóstico de estas mutaciones ha sido amplio objeto de debate, es en el escenario de tratamiento de primera línea de CNMP dónde ahora mismo está concentrada la mayor atención. El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), ha publicado su experiencia en un estudio de "screening" a gran escala. La mutación de EGFR fue analizada en 2015 pacientes. 350 pacientes (16.6%) presentaban mutaciones y éstas resultaron más frecuentes en mujeres (30%), no fumadores (37.7%) y adenocarcinomas (17.3%); 217 pacientes recibieron erlotinib, 113 como primera línea de tratamiento y 104 como segunda o sucesiva. La tasa de respuesta fue de 70% (incluyendo un 12,2% de respuestas completas), la supervivencia

libre de progresión (SLP) de 14 meses, y la SG de 27 meses (3). La mutación L858R tuvo un efecto perjudicial en la supervivencia, en comparación con la delección del exón 19

El estudio IPASS (4), llevado a cabo en población asiática comparando gefitinib vs. carboplatino-paclitaxel en primera línea de tratamiento en una población enriquecida desde el punto de vista clínico (79% mujeres, 93,5% no fumadores) también reveló datos interesantes con respecto a la aplicabilidad de la determinación de mutaciones en primera línea de tratamiento. La SLP fue de 5,7 meses en el grupo de pacientes que recibió gefitinib y de 5,8 meses en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia. El estudio molecular fue posible en 437 casos, de los que 59,7% presentaban la mutación. La SLP fue significativamente superior en aquellos pacientes con mutaciones que recibieron gefitinib comparado con los pacientes EGFR+ que recibieron quimioterapia (HR 0,48, $p < 0,001$), con un efecto contrario en los pacientes EGFR WT en los que la SLP fue significativamente inferior en aquellos que recibieron gefitinib comparado con aquellos que recibieron quimioterapia (HR 2,85, $p < 0,001$).

En posteriores ensayos fase III llevados a cabo en pacientes asiáticos con mutaciones de EGFR, la mediana de la SLP fue significativamente superior en los pacientes tratados con gefitinib (9,2 a 10,8 meses) que en los tratados con quimioterapia (5,4 a 6,3 meses), con una mejora significativa de HR para la progresión (0,30-0,48; $p < 0,001$) (5,6).

El único estudio fase III definitivo llevado a cabo en población caucásica mut EGFR+, el estudio EURLAC, que ha sido recientemente reportado en ASCO 2011, en el que también se confirma el beneficio en términos de SLP para el grupo de pacientes mutados tratados en primera línea con erlotinib comparado con quimioterapia convencional 9,7 meses vs. 5,2 meses, HR 0,37, $p < 0,0001$ (7).

Sin embargo, y a pesar de los excelentes resultados que manejamos, la realidad es que a día de hoy segui-

mos sin poder predecir con exactitud por qué pacientes mutados progresan de forma rápida o incluso no responden al tratamiento con TKIs.

Uno de los mecanismos de resistencia adquirida que está detrás del fracaso a estos fármacos se debe hasta en un 50% de los casos a la aparición de mutaciones puntuales en el dominio tirosín kinasa: la mutación T790M (sustitución de una metionina por treonina en la posición 790) reduce significativamente la eficacia de los Tais (8,9).

El GECP ha analizado la presencia de la mutación T790M en muestras de carcinoma pulmonar no microcítico tomadas antes del tratamiento en pacientes que recibieron tratamiento prospectivo con erlotinib, objetivándose que esta alteración en el momento basal es relativamente frecuente (35% de los 129 pacientes analizados) y que confiere asimismo una SLP más corta en comparación con los pacientes que no presentan la doble mutación (HR 3,96; $p = 0,001$). En este mismo grupo de enfermos también se analizó la posible influencia de las concentraciones de ARNm de BRCA1, IGF-1R y RAP80 en el resultado, en un intento de identificar subclases de pacientes con mutación de EGFR que permitieran depurar las estrategias de tratamiento. De forma llamativa, los niveles elevados de expresión de ARNm de BRCA1 predijeron una SLP más cortas (tercil intermedio: HR 4,36, $P = 0,08$; tercil superior: HR 5,81, $p = 0,001$). En pacientes sin T790M y bajos niveles de expresión de BRCA1, la SLP tras la primera línea con erlotinib fue de 27 meses, y de 18 meses en pacientes con niveles intermedios o elevados de BRCA1 (10).

Se ha demostrado que la administración continua por vía oral de olaparib 400 mg dos veces al día logra una tasa de respuesta significativa en pacientes con cáncer de mama y ovario con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 tratadas previamente (11,12). Una de las hipótesis de trabajo actualmente, en un intento de mejorar la respuesta a los TKIs, que está siendo testada por el GECP (estudio GOAL) es la combinación de olaparib con gefitinib, con el objetivo de atenuar la elevación de la concentración de ARNm de BRCA1 y/o impedir que se produzca dicha elevación, e incrementar la sensibilidad a gefitinib en pacientes con mutaciones de EGFR.

Sin duda, los mecanismos que subyacen a la resistencia a TKIs en pacientes mutación EGFR positivos son varios y probablemente multifactoriales. Estudios preclínicos han demostrado que la resistencia a erlotinib o gefitinib puede ser revertida con la administración conjunta de bevacizumab o vandetanib (13). De hecho, la sensibilidad de modelos celulares portadores de la mutación T790M puede ser restaurada con la inhibición conjunta de EGFR y VEGF.

La amplificación de MET es otro ejemplo de mecanismo de resistencia tanto basal como adquirida, caracterizado por la amplificación de una quinasas que no es

una diana directa de gefitinib/erlotinib y que también está siendo objeto de estudio en el momento actual.

La realidad exige de forma primordial la búsqueda de nuevas y eficaces alternativas terapéuticas en este subgrupo de pacientes. En este sentido distintos agentes, incluyendo los inhibidores irreversibles de EGFR, inhibidores de MET, o nuevas combinaciones potencialmente activas con TKIs convencionales (TKI/bevacizumab, TKI/inhibidores T790M o TKI/ inhibores Src) están en distintas fases de desarrollo, lo que sin duda supone futuras alternativas terapéuticas personalizadas para los pacientes con CNMP portadores de mutación de EGFR.

BIBLIOGRAFÍA

1. DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Kumar A, Petri ET, Halmos B, et al. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1742-51.
3. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57.
5. 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: 2380-8.
6. 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;11:121-8.
7. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; Volume 29, Issue 15 suppl May 20, Abstr 7503.
8. Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:1-11.
9. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
10. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M Mutation and BRCA1 mRNA Expression in Erlotinib-Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160-8.
11. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-51.
12. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235-44.
13. Naumov GN et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res* 2009;15(10):3484-94.

Importancia de la determinación de ALK para pacientes con CPNCP

E. CARCERENY COSTA

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

El carcinoma de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. A pesar que el pronóstico de esta enfermedad continúa siendo muy limitado, con supervivencias globales que difícilmente llegan a los 12 meses, se han producido importantes avances en los últimos años.

Junto con la identificación, cada vez más detallada y completa, de numerosos oncogenes y genes supresores implicados en la transformación neoplásica y en el crecimiento del tumoral, se están conociendo con mayor profundidad los mecanismos de acción y las vías metabólicas que, al ser activadas o bloqueadas por la alteración de aquellos genes, transmiten señales que conducen a la proliferación y el desarrollo del tumor.

Esto ha permitido, en el cáncer de pulmón especialmente y también en otros tumores sólidos, la identificación de subgrupos de pacientes cuyos tumores presentan una adición oncogénica por la cual las células tumorales son extremadamente dependientes de la activación de un único oncogén. Por ello, la identificación de estas vías de adición oncogénica en los distintos tipos de tumores, por poco frecuentes que sean, es de gran interés, no sólo por el conocimiento que pueden aportar, si no sobre todo por las implicaciones en la mejora en el tratamiento y consecuentemente en la supervivencia de los pacientes.

El primero en desarrollarse en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) han sido las mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se describió por primera vez en 2004 por 3 grupos distintos, que las mutaciones de EGFR en paciente con cáncer de pulmón predecían una tasa de respuestas, una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global nunca visto hasta entonces en cáncer de pulmón cuando estos pacientes se trataban con inhibidores tirosina kinasa frente al EGFR. Con una incidencia en población caucásica del 13% y del 30% en población asiática, el conocimiento de esta vía oncogénica ha culminado en la aprobación en primera línea de tratamiento de los inhibidores tirosina kinasa frente

EGFR (erlotinib y gefitinib) en esta subpoblación de pacientes.

Recientemente, en 2007 se describió el gen de fusión EML4-ALK con actividad oncogénica en cáncer de pulmón de célula no pequeña (Fig. 1). EML4-ALK es el resultado del reordenamiento dentro del cromosoma 2, y la fusión de los exones 1 a 13 EML4 (*Echinoderm microtubule-associated proteína-like 4*) con los exones 20-29 de ALK (*Anaplastic lymphoma kinase*). Posteriormente se han descrito variantes en este gen de fusión, dependiendo del punto en el cual se produce la rotura de EML4.

Se ha visto en modelos murinos, que la expresión de EML4-ALK lleva al desarrollo de adenocarcinoma de pulmón, y que el tratamiento con inhibidores de ALK produce la regresión de estos tumores.

La identificación de las proteínas de fusión de ALK en CPCNP lleva a la necesidad inmediata de técnicas de identificación en las muestras patológicas que permitan la localización de esta subpoblación de pacientes. Hasta

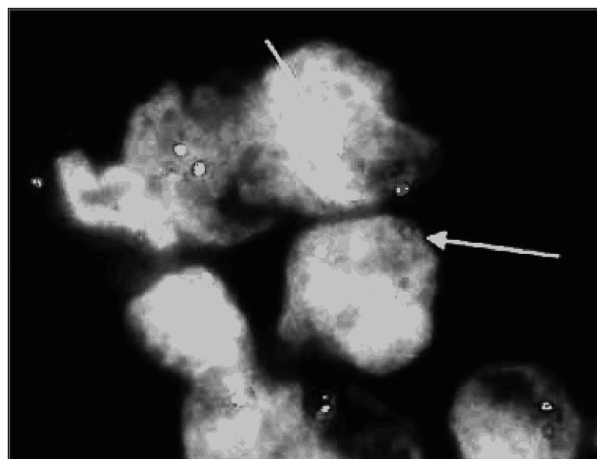


Fig. 1. El gen de fusión EML4-ALK: el reordenamiento de EML4 y ALK en el cromosoma 2 produce el gen de fusión EML4-ALK.

la fecha las técnicas más desarrolladas son: la FISH (*Fluorescence in situ hybridation*), RT-PCR (*Retrotranscriptasa polimerasa chain reaction*) e IHC (*Immunohistochemistry*). Cada una de las técnicas tienen cosas a favor y en contra, no habiendo aún un estándar para el cribado de las muestras anatomopatológicas en busca de los pacientes con positividad para la translocación de ALK (Fig. 2). Aunque la FISH, por su desarrollo más precoz y su sensibilidad ha llevado a que se establezca como criterio de inclusión de los pacientes en los distintos ensayos clínicos, podemos considerar las técnicas complementarias entre ellas.

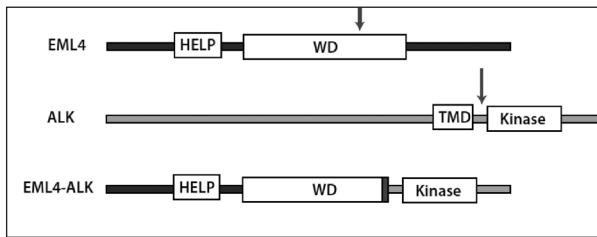


Fig. 2. FISH en muestra de paciente ALK positivo.

Desde su descripción en CPCNP han aparecido numerosos estudios y series de casos que exploran la prevalencia de la proteína de fusión de ALK en CPCNP y en otras neoplasias. La positividad para ALK se ha encontrado aproximadamente entre un 1,6 a 11,6% de los CPCNP en población no seleccionada. Es importante resaltar que estos estudios varían tanto en la población de pacientes seleccionada como en la aproximación diagnóstica (RT-PCR, IHC y/o FISH), y esto explica la gran variabilidad. Aunque este porcentaje supone un pequeño porcentaje de casos, en términos absolutos no es desdeñable. Si en España se diagnostican 20.000 nuevos casos al año de cáncer de pulmón, y el 85% son de célula no pequeña, esto supone sólo en España 1.200 casos al año de CPCNP con translocación de ALK.

La gran mayoría de CPCNP ALK positivo son adenocarcinomas, aunque se han descrito casos en escamosos. Parece que existen variantes histológicas de adenocarcinoma con mayor frecuencia de translocación de ALK, como la variante en células en anillo de sello en población caucásica.

La edad parece que también se relaciona con la presencia de translocación de ALK, parece que los pacientes con translocación de ALK son más jóvenes que el resto de pacientes con CPCNP, incluidos los pacientes con mutación de EGFR. La edad media para estos pacientes es de 52 años, 14 años más jóvenes que el resto de pacientes.

La presencia de translocación de ALK se correlaciona fuertemente con el hábito tabáquico, es más frecuente en no fumadores o exfumadores.

Hasta la fecha, la falta de amplios estudios poblacionales, las diferencias en las técnicas para determinar la

translocación de ALK y la variabilidad poblacional de las pequeñas series publicadas, recomienda no limitar de momento la determinación de ALK por ninguna característica clínica, hasta que no se tengan datos suficientes.

Hasta la fecha se han identificado distintas variantes del gen de fusión EML4-ALK. Al menos, 11 variantes se han descrito hasta la fecha. De estas las 2 más frecuentes son la variante 1 y 3a/b que suponen más del 50% de los casos. Además de estas variantes, se han identificado 2 otros compañeros para ALK en CPCNP, KIF5-ALK y TGF-ALK. Hasta la fecha, no existen datos clínicos que sugiera un valor pronóstico o predictivo para ninguna de las variantes.

Simultáneamente al descubrimiento de la translocación de ALK en CPCNP, se han ido desarrollando fármacos contra este oncogén. De los múltiples que hay en ensayo, el más avanzado es PF02341066 (crizotinib), un inhibidor oral de Pfizer. Este inhibidor oral de tirosina kinasa, se testó en fase I como inhibidor de MET y se sabía que presentaba actividad frente ALK. Poco tiempo después del descubrimiento de EML4-ALK en CPCNP, 2 pacientes con positividad para ALK se incluyeron en este ensayo y mostraron una respuesta espectacular a dicho inhibidor. En base a esta observación, se expandió una cohorte de pacientes con translocación ALK, donde los pacientes recibieron crizotinib a una dosis máxima tolerada de 250 mg dos veces al día. Los resultados de esta cohorte expandida de la fase I han sido recientemente publicados. Las características clínicas de los 82 pacientes incluidos en esta cohorte son similares a los datos publicados hasta la fecha (mayor frecuencia de adenocarcinoma, no fumadores o fumadores ligeros y jóvenes). El crizotinib fue bien tolerado, las toxicidades más frecuentes fueron: toxicidad gastrointestinal G1, edema periférico y alteraciones visuales G1. La toxicidad grave, grado 3-4 fue infrecuente, siendo la hepatotoxicidad la más frecuente. La tasa de respuestas globales fue del 57%, con una supervivencia libre de progresión de 9,2 meses. En el momento de la publicación, 63 de 82 (77%) seguían recibiendo la medicación. Están en marcha, estudios fase 3 en primera línea y en segunda línea, que continúan reclutando pacientes. Un estudio fase 2, en tercera y posteriores líneas de tratamiento, ha finalizado el reclutamiento y estamos pendientes de resultados. Los datos publicados hasta la fecha, ha llevado a la aprobación del fármaco por la FDA en esta subpoblación de pacientes, en espera de los resultados de los ensayos fase 3.

El descubrimiento de EML4-ALK en cáncer de pulmón ha llevado a un rápido desarrollo en el conocimiento de esta subpoblación de pacientes y al desarrollo de un tratamiento dirigido prometedor, que ha culminado en la aprobación de crizotinib para el tratamiento de esta población de pacientes con una rapidez pocas veces vista en oncología. EML4-ALK, junto a las mutaciones de EGFR suponen un paradigma en el conocimiento del cáncer de pulmón, y de los tumores en general, que cambian nuestra manera de aproximarnos y tratar el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Camidge DR. Clinical activity of crizotinib (PF-02341066), in ALKpositive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: 35th Congress of the European Society for Medical Oncology. Milan, Italy;October 8-12, 2010.
2. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734-9.
3. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
4. McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res* 2008;68:3389-95.
5. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15:5216-23.
6. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1773-80.
7. Shaw AT, Yeap B, Costa DB, et al. Prognostic versus predictive value of EML4-ALK translocation in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts)*. 2010;28:Abstract 7606.
8. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27: 4247-53.
9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448: 561-6.
10. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-33.

