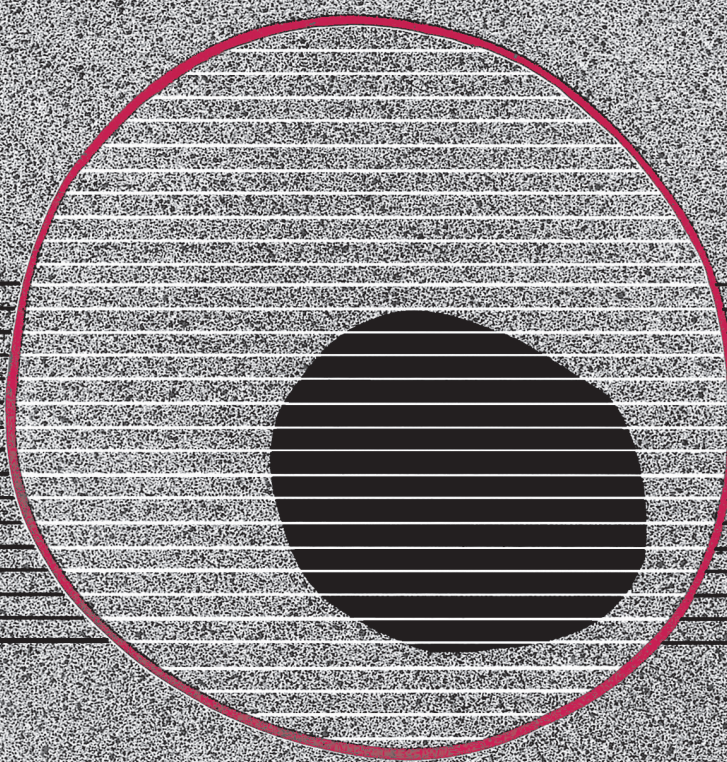


revisiones en

CANCER

XIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 25, SUPL. I, 2011




FASLODEX[®]

250 mg solución inyectable

fulvestrant



Mayor control¹

AstraZeneca 
ONCOLOGY
Putting progress into practice

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. Klasterky (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 2011. 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>



FASLODEX®

250 mg solución inyectable
fulvestrant

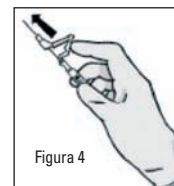
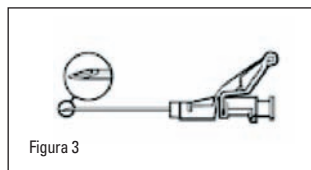
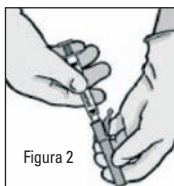
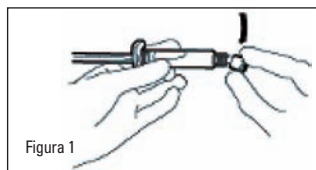
NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución viscosa, transparente, de color a amarilla. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrogénos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** **Posología.** Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada). La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial. **Pacientes pediátricas.** Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. **Insuficiencia renal.** No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), y, por lo tanto, se recomienda precaución en estas pacientes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, Faslodex debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas, esta última en la Ficha Técnica). **Forma de administración.** Faslodex se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (12 minutos/inyección), una en cada glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver sección "Embarazo y lactancia"). Insuficiencia hepática grave (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas", esta última en la Ficha Técnica). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Faslodex se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). Dada la vía de administración intramuscular, Faslodex se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha apreciado en los ensayos clínicos con Faslodex (ver sección "Reacciones adversas"). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado durante el embarazo (ver sección "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Durante el tratamiento con Faslodex se debe interrumpir la lactancia. Fulvestrant se excreta en el leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en el leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver sección "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con Faslodex, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas. Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con Faslodex 500 mg en los análisis globales de seguridad de los estudios CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y NEWEST (Estudio D6997C00003), que comparaban Faslodex 500 mg con Faslodex 250 mg. Las frecuencias de la siguiente tabla se basaron en todos los acontecimientos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla adjunta están clasificadas en función de la frecuencia y la Clase de Órgano Sistema (COS). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol (96 por ciento). Alcohol bencilico, Benzoato de bencilo, Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** "BD SafetyGlide" es una marca registrada de "Becton Dickinson and Company" y es marcado CE: CE 0050. La presentación de la jeringa precargada consta de: Una jeringa precargada de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de poliestireno, equipada con un cierre a prueba de manipulación, que contiene 5 ml de Faslodex solución inyectable. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad ("BD SafetyGlide®") para su conexión al cuerpo de la jeringa. O dos jeringas precargadas de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de poliestireno, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de Faslodex solución inyectable. Se proporcionan además las agujas con sistema de seguridad ("BD SafetyGlide®") para su conexión al cuerpo de cada jeringa. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Instrucciones de administración.** Advertencia – No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad (Aguja Hipodérmica Protegida "BD SafetyGlide") antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación. Para cada una de las dos jeringas: • Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado. • Rompa el precinto del protector de plástico blanco del conector Luer ("Luer-Lok") de la jeringa para retirar este protector junto con la tapa de goma de la punta (ver Figura 1). • Abra retirando el acondicionamiento exterior de la aguja con sistema de seguridad ("BD SafetyGlide") antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación. Para cada una de las dos jeringas: • Gire hasta que se acople firmemente. • Gire la aguja para acoplarla al conector Luer. • Tire del capuchón de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma. • Lleve la jeringa cargada al punto de administración. • Retire el capuchón de la aguja. • Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración. • Retire el exceso de gas de la jeringa. • Administre lentamente vía intramuscular en el glúteo (12 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 3). • Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 4). **NOTA:** Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la pc de la aguja está totalmente protegida.

Tabla 1 Reacciones Adversas al Medicamento

Reacciones adversas por clase de órgano sistema y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso ^a , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de Faslodex, debido a la enfermedad subyacente.

Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado. Rompa el precinto del protector de plástico blanco del conector Luer ("Luer-Lok") de la jeringa para retirar este protector junto con la tapa de goma de la punta (ver Figura 1). Abra retirando el acondicionamiento exterior de la aguja con sistema de seguridad ("BD SafetyGlide") antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación. Para cada una de las dos jeringas: Gire hasta que se acople firmemente. Gire la aguja para acoplarla al conector Luer. Tire del capuchón de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma. Lleve la jeringa cargada al punto de administración. Retire el capuchón de la aguja. Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración. Retire el exceso de gas de la jeringa. Administre lentamente vía intramuscular en el glúteo (12 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 3). Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 4). **NOTA:** Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la pc de la aguja está totalmente protegida.



Eliminación. Las jeringas precargadas son sólo para un único uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 10 Marzo 2004. Fecha de la última renovación: 10 Marzo 2009. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2010. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíceros). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 442,91 €; PVP Piva 460,63 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 26.Feb.2010 (Pack change)/Feb.2010 (SmPC).**

revisiones en

CANCER

“TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2011”

SUMARIO

VOL. 25

Supl. 1

Desarrollo e individualización del tratamiento oncológico

Importancia de la determinación de mutaciones del gen de fusión
EML4-ALK en el futuro del tratamiento del cáncer de pulmón
J. de Castro Carpeño 1

Determinación e individualización en el tratamiento del GIST
X. García del Muro Solans 3

Avanzando en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos
pancreáticos
E. Grande 5

Visión actual y perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama:
Desde la hormonoterapia hasta los nuevos agentes dirigidos
E. Ciruelos 7

Nuevas perspectivas terapéuticas en el tratamiento del cáncer

Tratamiento del cáncer de mama metastásico:
papel de la adriamicina liposomal
J. A. García Sáenz, C. Bueno Muñío 9

Papel de las antraciclina liposomales en el tratamiento
del cáncer de ovario
A. Poveda 12

Nuevas perspectivas en el manejo del paciente con cáncer
de próstata hormonorrefractario
V. Guillem 14

Los linfomas desde la perspectiva del oncólogo
J. Gómez Codina 16

<i>Cambiando estándares en el tratamiento del cáncer de riñón</i>	
Evidencia científica de Pazopanib en el cáncer renal metastático: nuevas alternativas en el tratamiento de primera línea J. A. Arranz Arija	20
Tratamiento de primera línea en cáncer renal avanzado con sunitinib y temsirolimus: eficacia, evidencia y experiencia J. Puente Vázquez	22
Nuevas estrategias en segunda línea de tratamiento del cáncer renal metastático D. Castellano	27
<i>Cetuximab: cambiando la historia de la oncología</i>	
Cetuximab: cambiando la historia de la oncología J. Gallego Plazas, M. J. Safont Aguilera, R. García Campelo	31
<i>Tratando el tumor y también al paciente</i>	
Necesidad de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente oncológico F. Barón	37
Effentora®: una alternativa eficaz y segura para tratar el dolor oncológico C. A. Rodríguez Sánchez	40
Doxorrubicina liposomal: aprovechando el máximo la eficacia de las antraciclinas en los pacientes HER2+ A. Llombart Cussac	46
<i>Bioteología aplicada al tratamiento del cáncer</i>	
Nuevos datos en el manejo de la toxicidad hematológica en la práctica clínica J. Muñoz Langa	48
Denosumab en el tratamiento de la pérdida de masa ósea B. Mellado	59
Denosumab en el tratamiento de las metástasis óseas E. Asensio, A. Rodríguez-Lescure	61
Eficacia de panitumumab en combinación con quimioterapia en el cáncer colorrectal R. Salazar Soler	63
<i>Avances en el tratamiento del cáncer de pulmón</i>	
Factores pronóstico y predictivos en primera línea de cáncer de pulmón R. García Campelo, G. Alonso-Jáudenes Curbera, A. Milena Roldán, L. Sande Sardina, M. Quindós Varela	65
Valoración farmacoeconómica del tratamiento en el cáncer de pulmón C. Camps	69
Tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón L. Paz-Ares	71
Nuevas evidencias en el tratamiento anti-EGFR con Gefitinib M. Dómine	72

<i>Nuevos avances en el tratamiento de los tumores sólidos con fármacos antidiaria</i>	
Sorafenib: un paso más en el tratamiento del cáncer de riñón J. P. Maroto Rey	76
Fármacos antidiaria en el tratamiento médico del hepatocarcinoma J. Sastre	78
Perspectivas futuras en cáncer de tiroides y cáncer de mama J. Capdevila, P. Gómez	80
<i>Avances terapéuticos en el cáncer de mama y ovario</i>	
Secuencia del tratamiento del cáncer de mama metastático en pacientes HER2. Evidencias M. Muñoz	83
Nuevas perspectivas en el tratamiento antiangiogénico en cáncer de mama A. Llombart Cussac	87
Nuevas aproximaciones en el tratamiento del cáncer de ovario A. González Martín	89
<i>Optimizando el tratamiento del cáncer colorrectal y de pulmón</i>	
Papel del estroma en cáncer colorrectal J. García-Foncillas	92
Más allá de la quimioterapia en cáncer colorrectal metastático C. Belda-Iniesta, R. Perona	94
Rompiendo con los parámetros convencionales de eficacia en el CCR R. Vera	96
Bevacizumab en CPNM: acercando la eficacia a cada paciente M. Cobo Dols	98
Erlotinib, la pregunta es ¿cuándo? J. Puente Vázquez	100
<i>Aportando lo esencial en oncología: supervivencia</i>	
Nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata metastático castración-resistente: Cabazitaxel M. A. Climent	103
Tratamiento del cáncer de mama triple-negativo. Situación actual y alternativas terapéuticas A. Llombart Cussac	105
Desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento del cáncer: las líneas de investigación de Sanofi-Aventis G. Argilés, I. Braña, B. Graña, X. Marfa, J. Tabernero	107
<i>Avances terapéuticos en el tratamiento de los tumores sólidos</i>	
Tratamiento de los sarcomas con inhibidores de M-TOR X. García del Muro Solans	115
Tratamiento de los tumores cerebrales P. Pérez Segura	116

Inmunoterapia en los melanomas A. Berrocal Jaime	120
<i>Nuevos logros en el tratamiento de los tumores sólidos</i>	
Vinflunina, un nuevo estándar en el tratamiento del cáncer de urotelio E. Esteban, E. Gutiérrez	122
Los nuevos antieméticos en oncología J. de Castro Carpeño	125
Preferencias de los pacientes en relación a la quimioterapia oral vs. intravenosa. Lugar de la vinorelbina P. Sánchez Rovira, I. González Cebrián, Y. Plata Fernández, Capilla de la Torre	127
<i>Nuevas aproximaciones terapéuticas</i>	
Efecto antitumoral del ácido zoledrónico, ¿mito o realidad? R. López López	129
Angiogénesis en cáncer de ovario: ¿dónde estamos en el 2011? A. Casado Herráez, J. Sánchez González	132
Nuevas formulaciones de taxanos: una oportunidad en el cáncer de mama J. Albanell	137

Importancia de la determinación de mutaciones del gen de fusión EML4-ALK en el futuro del tratamiento del cáncer de pulmón

J. DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Unidad de Oncología Transnacional. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo la primera causa de mortalidad por cáncer. Este hecho se debe a que el tipo más frecuente, el carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) que constituye el 85% de los casos, se diagnostica tardíamente en fases avanzadas, donde la cirugía, único tratamiento curativo, no es viable y la opción terapéutica, la quimioterapia ha alcanzado una meseta de eficacia, con un 20-40% de respuesta y una mediana de supervivencia global de 10 a 12 meses. Por ello, la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es una prioridad en el CPCNP y, posiblemente, la terapia dirigida sea una de las alternativas más esperanzadoras. La terapia dirigida se basa en la identificación de nuevas dianas moleculares que sean relevantes para la génesis y evolución del tumor y que por ello puedan ser bloqueadas mediante el desarrollo nuevos agentes específicos. En este sentido, la identificación de las alteraciones de ALK en cáncer de pulmón puede constituir un hito en el tratamiento de esta enfermedad.

IMPORTANCIA DE LAS ALTERACIONES DE ALK EN EL CÁNCER DE PULMÓN

El reordenamiento EML4-ALK fue descrito inicialmente en 2007 (1,2), cuando se encontró una pequeña inversión dentro de una región del brazo corto del cromosoma 2, que daba lugar a una proteína quimérica con actividad tirosinquinasa y actividad oncogénica *in vitro* e *in vivo*. Esta proteína combinaba una parte del extremo N-terminal de la proteína “echinoderm microtubule-associated protein-like 4” (EML4), con el dominio quinasa intracelular de la proteína “quinasa de linfoma anaplásico” (ALK) (3). Posteriormente se ha observado cómo ALK puede reordenarse no sólo con EML4 sino también con otros genes próximos.

Pronto se vio cómo EML4-ALK estaba presente en varios tipos tumorales, entre ellos en una pequeña pro-

porción de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón. En el primer estudio, 5 de 75 tumores de pulmón presentaban expresión de esta proteína, lo que suponía un 6,7% de incidencia. Estudios posteriores realizados mayoritariamente en población asiática, con tumores potencialmente reseccables y en estadios iniciales, detectaron el reordenamiento en una frecuencia inferior, del 1 al 4,9% (4,5). Dado que en estos estudios se apuntaba un posible perfil clínico parecido al de los portadores de mutación EGFR, es decir, histología de adenocarcinoma o ausencia de hábito tabáquico, se ha realizado el mayor estudio de detección sobre 141 pacientes, que debían reunir al menos dos de las características clínicas de adenocarcinoma, género femenino, historia de ausencia de tabaquismo y raza asiática. En él, la frecuencia de mutación de EML4-ALK ha sido del 13%, mientras que la de EGFR era del 22%. El perfil de paciente con mutación de EML4-ALK era de un enfermo varón, más joven que los portadores de mutación EGFR y con ausencia de hábito tabáquico. Además, 18 de los 19 pacientes con reordenamiento de EML4-ALK tenían un adenocarcinoma, con predominio del subtipo de células en anillo de sello. Por otra parte, no había diferencias en la respuesta a la quimioterapia basada en platino si se comparaba con la población general (6). También se ha visto que la presencia de mutación de ALK es mutuamente excluyente con la de EGFR o la de K-ras, y que los pacientes portadores de mutación de ALK son resistentes a inhibidores tirosinquinasa de EGFR. Estos datos clínicos son acordes con las observaciones preclínicas que mostraron mutación EML-ALK en la línea celular H3122, resistente a erlotinib (7).

La importancia de la determinación de ALK radica en dos hechos: por una parte, en que podemos estar ante un subgrupo de enfermos con cáncer de pulmón diferente en cuanto a origen y evolución tumoral. Por otra parte, porque podrían ser tratados de una forma individualizada mediante inhibidores específicos de ALK.

PF-02341066 (actualmente denominado Crizotinib®, Pfizer), es un agente oral con capacidad de inhibición

dual de la actividad tirosinquinasa de ALK y del receptor MET/HGF que inicialmente demostró actividad antitumoral en un ensayo fase I (8).

En el congreso de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), de 2010 se han presentado los datos preliminares de 76 pacientes con cáncer de pulmón y presencia de mutación de ALK, tratados con crizotinib (9). A pesar de ser una población muy tratada, con una media de 3 tipos de tratamiento antitumoral previo, se alcanza una tasa de respuesta del 64% y control de la enfermedad del 90%. Aunque todavía los datos de supervivencia no han sido obtenidos, el 72% de los enfermos no ha progresado a los 6 meses y la mediana de duración del tratamiento es de 25 semanas, datos que invitan a pensar en una gran eficacia terapéutica en este grupo seleccionado de enfermos. Por ello, actualmente se están realizando diferentes estudios en población ALK positiva, uno comparativo frente a quimioterapia de primera línea, otro frente a quimioterapia de segunda línea, y otro en pacientes que ya han progresado a las líneas habituales de tratamiento.

Recientemente se han publicado los datos de 1.500 pacientes en los que se había realizado el estudio del reordenamiento de ALK (10). Este fue encontrado en 82 enfermos que fueron tratados con Crizotinib con una media de duración de 6,4 meses, obteniéndose un 57% de respuestas (47 pacientes, 46 parciales y una completa), con un 33% de enfermedad estable. Al tiempo de corte para la publicación el 77% de los enfermos seguía recibiendo tratamiento y la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 72%, sin haberse alcanzado la mediana de supervivencia global.

Para identificar los reordenamientos de ALK se realiza una técnica de FISH en muestras tumorales conservadas en parafina, a través de una sonda "break-apart" (Vysis LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe; Abbott Molecular, Abbott Park, IL). Esta es la sonda que habitualmente se está empleando en los ensayos clínicos en marcha, aunque no hay ningún procedimiento único considerado estándar por el momento. Para definir una muestra como positiva, se ha acordado que tiene que existir más de un 15% de células tumorales con señales divididas.

Otras estrategias diagnósticas como la inmunohistoquímica están pendientes de la definición de anticuerpos monoclonales específicos que confirmen su sensibilidad y especificidad. Como por ejemplo con el anticuerpo monoclonal de ratón contra ALK (clone ALK1; DAKOUSA, Carpinteria, CA). Los análisis moleculares como la secuenciación o la RT-PCR podrían ser más exactos pero más caros y laboriosos de realizar.

Por tanto, podemos concluir que el reordenamiento de ALK puede determinar un cáncer de pulmón biológicamente diferente al convencional que puede beneficiarse de una inhibición selectiva con Crizotinib. Este agente, ha demostrado una gran eficacia en el control de este tipo de tumores por lo que se está estudiando en varios ensayos en todas las líneas de tratamiento. Aunque los tumores con alteraciones de ALK suelen tener ciertos rasgos comunes como pueden ser la histología de adenocarcinoma o la ausencia de hábito tabáquico, se han encontrado reordenamientos de ALK en todo tipo de enfermos. Por ello, dado que en la actualidad, no sabemos ni la incidencia exacta de las alteraciones de ALK en el cáncer de pulmón, ni un perfil clínico-patológico que permita su identificación, si se tiene en cuenta el beneficio potencial que se puede lograr con Crizotinib en estos enfermos, el análisis del reordenamiento de ALK debería ser realizado en todos los pacientes en los que sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al: Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131: 1190-203.
3. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al: The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 11-23.
4. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al: EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275-83.
5. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, et al: EML4-ALK fusion lung cancer: A rare acquired event. *Neoplasia* 2008; 10: 298-302.
6. 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: 4247-4257.
7. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al: EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275-83.
8. 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.
9. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, et al: Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:18S: abstract 3.
10. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1694-703.

Determinación e individualización en el tratamiento del GIST

X. GARCÍA DEL MURO SOLANS

*Unidad Multidisciplinaria de Sarcomas y Servicio de Oncología Médica. ICO-H. Duran i Reynals.
Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen un subgrupo de sarcomas que se originan en el tracto digestivo y que se caracterizan por poseer una alteración genética específica subyacente que desempeña un papel capital en su patogenia: la mutación del gen KIT o, alternativamente, del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), que codifican receptores tirosina kinasa (Hirota, *Gastroenterology* 1998; Heinrich MC, *Science* 2003). Se trata de una mutación activante, debido a la cual el receptor se encuentra constitutivamente activado, y que produce, por tanto, una ganancia de función. La aparición de esta mutación parece ser un hecho temprano en la oncogénesis del GIST.

La inhibición de la actividad tirosina kinasa de KIT y PDGFR mediante fármacos específicos, como Imatinib, el primero que se desarrolló, ha producido respuestas espectaculares y sobre todo, un incremento de la supervivencia global de los pacientes con GIST avanzado, que triplica a la alcanzada con quimioterapia en series históricas (Verweij J, *Lancet* 2004; Blanke, *J Clin Oncol* 2008). Un estudio de la EORTC identificó una serie de factores clínicos predictores de resistencia a Imatinib. Así, la presencia de metástasis pulmonares y ausencia de hepáticas, bajo nivel de hemoglobina, y elevado recuento de granulocitos como factores asociados a resistencia precoz a Imatinib; mientras que la resistencia secundaria se asoció a elevado recuento de granulocitos, tumor primario no gástrico, gran volumen tumoral y dosis inicial de imatinib baja (Van Glabbeke M, *J Clin Oncol* 2005). Sin embargo, la utilidad de estos factores en la clínica es muy limitada.

Un factor predictivo de mayor importancia es el tipo de mutación de KIT y de PDGFR. Estudios recientes han puesto de manifiesto que el tipo de mutación de KIT o PDGFR se correlaciona con la respuesta a Imatinib. Así, la mutación del exon 11 de KIT, que es la más frecuente, se asocia a superior

supervivencia libre de progresión con el tratamiento que los pacientes con mutación en exon 9 de KIT o en exon 18 de PDGFR, y también que el infrecuente grupo de GIST que no poseen mutación de KIT ni PDGFR (wild-type) (Heinrich MC, *J Clin Oncol* 2008). En algunos pacientes pertenecientes a este último grupo ha sido descrita recientemente la implicación de la vía de IGF1R en la patogénesis del GIST (Tarn C, *PNAS* 2008). En un análisis de uno de los grandes ensayos fase III con Imatinib se observó que los pacientes con mutación en el exon 9 de KIT se beneficiaban más del tratamiento con dosis de Imatinib de 800 mg/día que con dosis convencionales de 400 mg/día (Debiec-Rychter M, *Eur J Cancer* 2008).

Los resultados de un estudio reportado tras una mediana de seguimiento superior a 5 años han mostrado que, en muchos casos, el efecto de Imatinib a largo plazo es limitado. La mediana del tiempo a la progresión fue de 24 meses, y sólo un 28% de los pacientes permanecían libres de progresión a largo plazo (Blanke, *J Clin Oncol* 2008). Tras el fracaso de Imatinib, Sunitinib ha demostrado aumentar el tiempo a la progresión comparado a placebo en un ensayo fase III (Demetri G, *Lancet* 2006). El mecanismo principal de resistencia secundaria a Imatinib es la aparición de resistencias adquiridas. Se ha hallado una correlación entre determinadas mutaciones primarias y secundarias y el beneficio producido por Sunitinib. De este modo, se ha observado mejor respuesta en aquellos pacientes con mutación en exon 9 de KIT y en el wild-type, que en los pacientes con mutación en exon 11 de KIT. En cuanto a las mutaciones adquiridas, la supervivencia fue superior en aquellos pacientes con mutación en los exones 13 ó 14 de KIT (que implican el bolsillo de unión del ATP), que en aquellos con mutación en exones 17 o 18 (que implica la asa de activación de KIT) (Heinrich MC 2008). Además, algunas observaciones posteriores sugieren que Sunitinib podría ser activo en algunas formas especiales de GIST como la asociada a neurofibromatosis tipo 1 o

algunas formas pediátricas. En la actualidad existen algunos nuevos fármacos en fases diferentes de desarrollo, como por ejemplo Nilotinib, Masatinib y Sorafenib, que podrían ser útiles en GIST refractarios o en el tratamiento de unas determinadas mutaciones resis-

tentes a otros tratamientos. La determinación de genotipo en el GIST avanzado es una vía prometedora, que podría permitir una mayor individualización del tratamiento y optimizar de este modo los resultados terapéuticos.

Avanzando en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos

E. GRANDE

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

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan a partir de las células enterocromafines del sistema endocrino difuso que se encuentran distribuidas en diferentes estructuras anatómicas dando lugar a proliferaciones neoplásicas en pulmón, timo, páncreas y tracto digestivo. Los TNE gastroenteropancreáticos suponen el 65-75% de todos los TNE y comprenden una amplia variedad de tumores que comparten aspectos morfológicos y biológicos. Se estima que el 55% de los TNE gastroenteropancreáticos se corresponden con tumores del tracto gastrointestinal, antes denominados carcinoides, mientras que el 45% restante estarían constituidos por TNE originados en las células que componen los islotes pancreáticos de Langerhans (1). Es importante conocer el origen de ambos subtipos de TNE gastroenteropancreáticos ya que aunque similares, poseen peculiaridades biológicas distintas que confieren un pronóstico y una actitud terapéutica para la enfermedad avanzada que puede variar (2).

Los TNE pancreáticos presentan una incidencia estimada en 1 de cada 100.000 habitantes y aproximadamente la mitad de ellos se diagnostican cuando existe diseminación a distancia de la enfermedad (3). Se caracterizan por la peculiaridad de secretar distintos péptidos tales como la insulina, la gastrina, el glucagón, el péptido intestinal vasoactivo, el polipéptido P o la serotonina originando un síndrome hormonal característico dependiendo de la proteína secretada. No obstante, la mayoría de los TNE pancreáticos son no funcionantes. El pronóstico de los TNE pancreáticos depende principalmente del grado histológico, de manera que los pobremente diferenciados (ki 67 > 20%) presentan una histología y un comportamiento que recuerda a los carcinomas microcíticos de pulmón y requieren tratamiento sistémico similar. El pronóstico de los TNE pancreáticos de grado bajo o intermedio es mejor, alcanzando cifras de supervivencia en torno a los 2,5-5 años según las series (2).

En los últimos años hemos conocido con mayor profundidad la biología molecular que subyace bajo el

desarrollo clínico de estos tumores. Ya se conocía que estos tumores se encontraban muy vascularizados pero se ha determinado que los niveles de expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) se correlacionan de manera inversa con la supervivencia libre de progresión de estos pacientes (4). Por otro lado, conocemos que la vía de PI3K/Akt/mTOR se encuentra activada en estos tumores y directamente implicada en la tumorigénesis y en la progresión de la enfermedad (5).

Basándose en este racional preclínico, numerosos agentes multidiana o contra mTOR, han sido empleados en estudios cuyos resultados pueden verse en la tabla I (6-10).

TABLA I

RESULTADOS DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS CONTRA DIANA EN FASE 2 Y 3 EN TNE PANCREÁTICOS

Fármaco	Fase	Histología	N	Respuestas radiológicas (%)	Mediana SLP (m)
Sorafenib	2	Carcinoids	50	7	9,1
Hobday (6)		Pancreatic NETs	43	11	12,7
Pazopanib	2	Carcinoids	20	0	12,7
Phan (7)		Pancreatic NETs	30	17	11,7
Temsirolimus	2	Carcinoids	21	4,8	6
Duran (8)		Pancreatic NETs	15	6,7	10,6
Sunitinib vs. placebo	3	Pancreatic NETs	171	9,3	11,4
Raymond (9)					
Everolimus vs. placebo	3	Pancreatic NETs	410	4,8	11,4
Yao (10)					

Disponemos de los resultados recientemente comunicados de dos estudios aleatorizados fase III. En el primero de ellos, sunitinib se comparó frente a placebo en un estudio inicialmente diseñado en 340 pacientes con TNE metastásicos. Tras el primer análisis interino de los datos, se objetivó una clara ventaja de sunitinib frente a placebo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) (11,4 vs. 5,5 meses; HR, 0,41; 95%CI: 0,26-0,66; P = 0,0001). Así mismo, la proyección de las curvas de Kaplan Meier para supervivencia global (SG) también demostraron ventaja a favor de sunitinib (HR, 0,41; 95%CI: 0,18-0,89; P = 0,02). En el análisis de subgrupos se observó que todos ellos se beneficiaron de recibir sunitinib, incluyendo aquellos pacientes mayores de 65 años y aquellos pacientes no tratados previamente. Un subestudio de calidad de vida demostró que a pesar de los efectos adversos, sunitinib no reducía la calidad de vida de los pacientes tratados frente a placebo (9).

En el congreso de la ESMO de 2010, se comunicaron los datos del estudio randomizado fase 3 denominado RADIANT-3 en el que everolimus se comparó frente a placebo en un diseño muy similar al estudio de sunitinib en 410 pacientes con TNE pancreáticos avanzados. El estudio fue positivo para su objetivo principal de SLP (11,4 vs. 5,4 meses: HR = 0,34; 95% CI [0,26-0,44] P < 0,0001) por revisión central independiente. El 78% (N = 148) de los pacientes que recibieron placebo se cruzaron y recibieron everolimus a la progresión. Esta puede ser una explicación a por qué no se alcanzó una diferencia significativa en términos de supervivencia global (HR = 1,05; 95% CI [0,71-1,55]; p = 0,594) (10).

Asistimos a un momento excitante en el manejo de los TNE pancreáticos en el que nuevos fármacos van a salir al mercado y una intensa investigación clínica se encuentra en marcha. El tratamiento multidisciplinar de estos tumores es clave para el correcto manejo del paciente. Numerosas preguntas surgen en la actualidad, tales como cuál debe ser nuestra terapia inicial, cuál debe ser la secuencia más adecuada de tratamiento sistémico, qué papel tienen los análogos de la somatostatina en los TNE pancreáticos, o si debemos continuar administrando interferón. Es nuestro deber continuar

con la investigación clínica tratando de identificar biomarcadores que nos permitan seleccionar el mejor fármaco para cada paciente de manera individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72
2. Grande E, Díez JJ, Pachón V, Carrato A. Advances in the therapy of gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Clin Transl Oncol* 2010; 12(7): 481-92
3. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1794-803
4. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007; 109(8): 1478-86
5. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 245-55
6. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4504*
7. Phan AT, Yao JC, Fogelman DR, Hess KR, Ng CS, et al. Pazopanib and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7s(suppl; abstr 4001)
8. Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1148-54
9. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, et al. Cox proportional hazard analysis of sunitinib (SU) efficacy across subgroups of patients (pts) with progressive pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7s, (suppl; abstr 4031)
10. Yao J, Shah M, Ito T, Lombard-Bohas C, Wolin E, et al. Phase III Randomized Trial of Everolimus (RAD001) vs Placebo in Advanced Pancreatic NET (RADIANT-3). Presented as an oral presentation at the 35th ESMO Congress, Milan. Italy.

Visión actual y perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama: desde la hormonoterapia hasta los nuevos agentes dirigidos

E. CIRUELOS

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

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, debido a la presencia de múltiples alteraciones genéticas y eventos moleculares en su desarrollo. Mientras algunos casos presentan una evolución clínica fatal y un mal pronóstico a corto plazo, otros (como los tumores tubulares o mucinosos) tienen unas curvas de supervivencia equivalentes a las de la población general.

Los factores que intervienen en el curso natural de la enfermedad, en ausencia de manipulaciones terapéuticas, y que por tanto muestran su mayor o menor agresividad, se denominan *factores pronósticos*. Los factores pronóstico mejor conocidos en esta patología son el estado ganglionar, el tamaño tumoral, los subtipos histológicos, algunas características demográficas, y otros factores moleculares inherentes a cada tumor. Estos factores son de ayuda a la hora de seleccionar los casos en que puede ser necesaria una intervención terapéutica. Por otro lado, los *factores predictivos* son aquellos que se asocian a determinada probabilidad de respuesta ante un tratamiento determinado. El ejemplo más clásico e importante de factor predictivo es el receptor estrogénico, capaz de predecir la respuesta a un tratamiento hormonal neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad avanzada. A su vez, el receptor estrogénico tiene cierto valor de buen pronóstico. Otro ejemplo claro de factor de mal pronóstico y predictivo de respuesta a un tratamiento específico (trastuzumab) es la sobreexpresión del receptor de crecimiento HER2.

En el año 2000, Perou y cols. (1) clasificó esta enfermedad según la expresión de 496 genes que denominó *intrinsic gene set*, cuya expresión diferencial estudiada en un grupo de 40 tumores tratados con neoadyuvancia conseguía segregarlos en cinco subtipos diferentes. Estos subtipos se definían por sus diferentes características biológicas, y no por su comportamiento clínico inicialmente. Tras ello se ha confirmado cómo los subtipos intrínsecos se definen según la expresión de genes relacionados con el receptor estrogénico en dos grupos (*luminal A* y *luminal B*). Otros subtipos vienen definidos por la baja expresión de genes relacionados con el

receptor estrogénico, como los subtipos HER2 y el subtipo *basal-like*. El quinto subtipo, llamado *normal-like*, probablemente sea un artefacto técnico dado por la contaminación del tejido no tumoral. Estos subgrupos tienen una implicación pronóstica clara en distintos set de validación (2).

El avance en el conocimiento de las alteraciones moleculares que conducen a la transformación carcinogénica de la célula tumoral en cáncer de mama no sólo ha llevado a la clasificación con valor pronóstico de esta enfermedad, sino también al desarrollo de nuevas terapias dirigidas frente a dichas alteraciones. Un claro ejemplo es el desarrollo del anticuerpo monoclonal trastuzumab frente a células de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, o de los moduladores selectivos de la acción del receptor estrogénico en aquellas células con expresión del mismo. Otros ejemplos de fármacos dirigidos frente a vías aberrantes en el cáncer de mama, y que están en desarrollo clínico actual, son los inhibidores de la vía de fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K)/Akt, inhibidores de las quinasas de la familia Src, inhibidores de la vía Raf/MEK/MAPK, e inhibidores de Heat Shock Protein (Hsp) 90. También existe un interés creciente en el desarrollo de agentes que interfieren con la reparación del DNA (Poliadenosina 5'-difosforibosa Polimerasa 1 (inhibidores de PARP-1), o aquellos fármacos que interfieren con la muerte celular programada (apoptosis).

Estas nuevas terapias están demostrando una elevada eficacia y un favorable perfil de toxicidad en el tratamiento del cáncer de mama. Su desarrollo en la clínica requiere a su vez una estrategia diferente a la tradicionalmente empleada para el estudio de fármacos quimioterápicos. En primer lugar, la dosis óptima y el esquema más adecuado de administración puede ser difícil de determinar, por lo que nuevos objetivos farmacodinámicos deben ser incorporados a los estudios iniciales con estos fármacos. En segundo lugar, estos nuevos fármacos pueden ser eficaces en tan sólo subgrupos de pacientes cuyos tumores sean dependientes de la diana

molecular a la que va dirigida el fármaco; de ahí la importancia de la adecuada selección de los pacientes en los que testar estas drogas para evitar que su potencial efecto terapéutico se vea diluído por la presencia de otros casos carentes del marcador predictivo adecuado para su funcionamiento. Por ello se ha de restringir la entrada de pacientes en los estudios clínicos con estos fármacos a aquellos que presenten una alteración molecular determinada, o bien coleccionar muestras del tumor en todos los pacientes incluidos en estos estudios para posteriores análisis moleculares. En tercer lugar, se debe adecuar el diseño y objetivos de los estudios con estos fármacos, ya que la mayoría no tienen capacidad citotóxica, y por tanto la tasa de respuestas objetivas puede no ser un parámetro adecuado para medir la eficacia de los mismos. Y por último, algunos de ellos pueden no tener una actividad significativa por sí mis-

mos, si no únicamente en combinación con otros fármacos o con quimioterapia (p.e., bevacizumab).

Todo este conocimiento ha hecho avanzar enormemente la investigación y los nuevos tratamientos en cáncer de mama. Las perspectivas futuras de estos pacientes se verán indudablemente mejoradas gracias al conocimiento cada vez más detallado de la biología de esta enfermedad, y a la aplicación de nuevos fármacos basados en tal conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou M, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast cancer tumors. *Nature* 2000, 406: 747-52.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor sub-classes with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico: papel de la adriamicina liposomal

J. A. GARCÍA SÁENZ, C. BUENO MUÑO¹

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

El cáncer de mama metastático es una enfermedad, en líneas generales, no curable. El objetivo del tratamiento es la paliación para mejorar la calidad de vida y si es posible la supervivencia. La quimioterapia antineoplásica está indicada en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que presentan enfermedad visceral o en los que ha fracasado el tratamiento hormonal, o bien en aquellas pacientes con tumores con receptores hormonales negativos. La tasa de respuesta en monoterapia de los agentes quimioterápicos ronda el 30-50%, siendo los taxanos y las antraciclinas los más activos. El tratamiento del cáncer de mama con antraciclinas está limitado por su cardiotoxicidad. Hay varias estrategias para reducir la cardiotoxicidad, como las bajas dosis semanales, las infusiones prolongadas o las antraciclinas liposomales.

Caelyx[®] es una doxorubicina liposomal pegilada. Su perfil de toxicidad difiere al de las antraciclinas convencionales; no produce daño cardíaco, aunque tiene mayor toxicidad cutánea (eritrodisestesia palmoplantar, EPP). Myocet[®] es una doxorubicina liposomal no pegilada con menor cardiotoxicidad que las antraciclinas convencionales y sin la EPP de Caelyx.

CAELYX EN MONOTERAPIA Y EN COMBINACIÓN PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El estudio 328, fue el primer ensayo fase III que comparó la actividad de Caelyx frente a doxorubicina convencional en primera línea de cáncer de mama metastásico. Se incluyeron más de 500 pacientes, asignadas a recibir Caelyx 50 mg/m² cada 4 semanas o doxorubicina 60 mg/m² cada 3 semanas (hasta un máximo de 550 mg). Hubo mayor cardiotoxicidad, alopecia y náusea con doxorubicina y mayor EPP G3 con Caelyx. No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) ni en la supervivencia global (SG) (1).

El grupo de Sparano y cols. ha comunicado recientemente un estudio comparando Caelyx-docetaxel frente

a docetaxel solo, en pacientes con cáncer de mama previamente expuestas a tratamiento adyuvante o neoadyuvante con antraciclinas (2). Se aleatorizaron 751 pacientes a recibir docetaxel 75 mg/m²/3semanas o docetaxel 60 mg/m² + Caelyx 30 mg/m²/3 semanas. La incidencia de efectos adversos G3-4 fue similar aunque hubo mayor EPP (24 vs. 0%) y mucositis (12 vs. 1%) en la rama de la combinación. La rama experimental docetaxel-Caelyx mejoró de forma estadísticamente significativa el tiempo a la progresión TTP (7,0 vs. 9,8 meses; HR 0,65; 95% CI, 0,55 to 0,77; p = 0,000001) y la tasa de respuestas objetivas RO (26 vs. 35% (p = 0,0085)); la SG fue similar en los dos grupos.

CAELYX COMO MANTENIMIENTO

Caelyx es un buen candidato para el mantenimiento si tenemos en cuenta su actividad y su perfil de toxicidad y que las antraciclinas convencionales están limitadas por la toxicidad cardíaca. Esta hipótesis fue valorada en el estudio fase III GEICAM 2001-01. Todas las pacientes recibieron un tratamiento de quimioterapia con doxorubicina y docetaxel secuencial; las pacientes que tuvieron beneficio clínico fueron asignadas a recibir Caelyx (40 mg/m² cada 28 días) o a observación. El TTP mediano fue de 8,3 meses en el grupo experimental con Caelyx frente a 4,9 meses en el grupo de observación; la diferencia fue significativa desde un punto de vista estadístico. La toxicidad hematológica más relevante fue la neutropenia en el 15% de las pacientes con Caelyx (neutropenia febril 3%). La EPP apareció en el 4% de los pacientes que recibieron Caelyx; no hubo cardiotoxicidad relevante (3).

CAELYX-TRASTUZUMAB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON SOBREEXPRESIÓN DE HER2

Dos metaanálisis recientes han sugerido el beneficio del tratamiento basado en antraciclinas en mujeres con

tumores que sobreexpresan HER2, tanto en SLP como SG (4,5). Aunque con mecanismos diferentes, tanto adriamicina como trastuzumab son cardiotóxicos, y en la práctica habitual no está indicada la asociación de ambos. Esa es la razón para combinar trastuzumab con estrategias menos cardiotóxicas, como por ejemplo las adriamicinas liposomales (6).

Se ha estudiado la seguridad cardiaca y la actividad clínica de Caelyx-trastuzumab en primera línea de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (7). El estudio fase II GEICAM 2004-05, evaluó la actividad y la toxicidad de la combinación Caelyx-ciclofosfamida-trastuzumab en primera línea de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2; casi la mitad de las pacientes habían sido expuestas a antraciclinas previamente. En líneas generales, la combinación se toleró bien. Respecto a la seguridad cardiaca, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la FEVI antes y después del tratamiento. La tasa de respuestas objetivas (RO) fue del 67%; TTP 11,7 meses; SG 30,2 meses (8,9). A partir de estos resultados, la adición de Caelyx en los pacientes respondedores con CMM será uno de los objetivos de los próximos estudios clínicos GEICAM.

El grupo de ECOG, diseñó un estudio fase II con dos brazos, uno para HER2 negativo y otro para HER2 positivo para conocer la seguridad de docetaxel-Caelyx+/-trastuzumab como primera línea de la enfermedad metastásica. La RO fue de 45 y 47%, la SLP de 11 y 10.6 meses, y la SG fue de 24,6 y 31,8 meses. No hubo mayor toxicidad cardiaca (< 3% en cada brazo), pero sí mayor EPP G3 en el brazo de trastuzumab (22 vs. 38%) (10).

MYOCET EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 NEGATIVO

Se han comunicado tres ensayos clínicos fase III en los que se compararon los regímenes convencionales de quimioterapia con antraciclinas (AC o EC o adriamicina en monoterapia) con los mismos regímenes sustituyendo la adriamicina por Myocet, en primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. No hubo diferencias significativas en RO, TTP o en SG. Hubo una reducción significativa de la cardiotoxicidad con Myocet (11-13).

La eficacia y la toxicidad de la combinación de Myocet con un taxano también ha sido evaluada en varios estudios fase II. La tasa de respuestas objetivas fue del 50-75%, la SLP de 10-13 meses y la SG de 24 meses; la toxicidad fue consistente con la de los agentes en monoterapia; no hubo cardiotoxicidad relevante (14-18). Otros en fase II han explorado combinaciones de Myocet con otros citotóxicos (19,20).

MYOCET EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 POSITIVO

El grupo de Theodoulou, realizó un estudio fase I-II para evaluar la eficacia y seguridad de Myocet en com-

binación con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo previamente tratados. Los autores concluyeron que la combinación es activa y con bajo riesgo de cardiotoxicidad en CMM HER2+ (21).

Se han comunicado varios estudios fase II evaluando la eficacia y toxicidad de la combinación de Myocet con taxanos en primera línea de cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico HER2 positivo. El grupo SOLTI ha comunicado un estudio fase II en esta población, recibiendo en primera línea Myocet, paclitaxel y trastuzumab (22). La RO fue del 98,1%, el TTP mediano no se alcanzó en pacientes con carcinoma localmente avanzado y fue de 22,1 meses en las pacientes con cáncer metastásico. El 17% de los pacientes (n = 12) experimentaron disminuciones asintomáticas de la FEVI; ninguna paciente presentó insuficiencia cardiaca sintomática; el 22,3% de los pacientes presentaron neutropenia.

Por otro lado el grupo de Venturini exploró la combinación de Myocet con docetaxel y trastuzumab en primera línea (23). La RO fue del 65%, el TTP fue 13 meses; hubo cardiotoxicidad en el 10% de los pacientes y neutropenia en el 12,9%. Para los autores la combinación combina una toxicidad baja con una actividad aceptable como primera línea de tratamiento de CMM HER2+. Como conclusión, Myocet ha demostrado eficacia y seguridad cardiaca en varias combinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15:440-9.
- Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4522-9.
- Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M, et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 12: 169-76.
- Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 109:209-29
- Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 14-20
- Leonard RC, Williams S, Tulpule A et al. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: focus on liposomal doxorubicin (Myocet). *Breast.* 2009; 18: 218-24.
- Wolff AC, Wang M, Sparano JA, et al. Cardiac safety and clinical activity of pegylated liposomal doxorubicin (D) and docetaxel (T) with and without trastuzumab (H) as 1st line chemotherapy in HER2-positive and HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3198. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (S): A-3040.
- Martín M, Sánchez-Rovira P, Muñoz M, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (D) in combination with cyclo-

- hosphamide (C) and trastuzumab (T) (DCT) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) patients: GEICAM/2004-05 Study ASCO. Breast Cancer Symposium. 2009; A269.
9. Martín M, Sánchez-Rovira P, Muñoz M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 Study. In press
 10. Wolff AC, Wang M, Li H, et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. Breast Cancer Res Treat. 2010; 121: 111-20.
 11. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-54.
 12. Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002; 94:25-36.
 13. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004; 15: 1527-34.
 14. Heilmann V, Eggemann H, Sommer H, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(S): A753.
 15. Schmid P, Krockner J, Kreienberg R et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in metastatic breast cancer: final results of a phase II trial. Cancer Chemother Pharmacol; 64: 401-6.
 16. Cals L, Nouyrigat P, Tchiknavorian X, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel as front line treatment in HER2-neu negative metastatic breast cancer: safety and efficacy results. J Clin Oncol 2006; 24 (S): 10659.
 17. Livi L, Meattini I, Cardillo Cde L, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide or docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer: a retrospective analysis. Tumori 2009; 95: 422-6.
 18. Rosati MS, Raimondi C, Baciarello G et al. Weekly combination of non-pegylated liposomal doxorubicin and taxane in first-line breast cancer: wALT trial (phase I-II). Ann Oncol. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]
 19. Del Barco S, Colomer R, Calvo L, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin combined with gemcitabine as first-line treatment for metastatic or locally advanced breast cancer. Final results of a phase I/II trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 116: 351-8.
 20. Lorusso V, De Giorgi GA, Ciccarese M, et al. Cardiac safety of nonpegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced breast cancer treated with myocet plus vinorelbine or myocet plus cyclophosphamide in a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2010; 28(s): 1119.
 21. Theodoulou M, Batist G, Campos S, et al. Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2009; 9: 101-7.
 22. Cortes J, Di Cosimo S, Climent MA, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. Clin Cancer Res 2009; 15: 307-14.
 23. Venturini M, Bighin C, Puglisi F, et al. A multicentre Phase II study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer. Breast 2010; 19: 333-8.

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

A. POVEDA

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

La Doxorubicina Liposomal Pegilada (PLD; Caelyx, Janssen, USA) tiene un tiempo de circulación más largo que la doxorubicina convencional, lo que permite picos en plasma más 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 más 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 más de 900 pacientes, siendo el objetivo no inferioridad en PFS. El objetivo primario fue 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 más 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 más 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 está 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. Martin FJ, Gabizon A et al. Human pharmacokinetics of stealth liposomes containing doxorubicin. *J Cell Biochem* 1992; 16E(Suppl): 98.
2. Gabizon A, Catane R, Uziely 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, Doxil Study 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 subpopulation 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 delays 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: 18 suppl (June 20 Supplement), LBA5033.
 14. 4th Ovarian Cancer Consensus Conference, Vancouver 2010 (in press).
 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.

Nuevas perspectivas en el manejo del paciente con cáncer de próstata hormonorrefractario

V. GUILLEM

Departamento de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo occidental. En España se diagnostican alrededor de 11.000 nuevos casos anuales, con un número de muertes de 5.448 al año. La enfermedad se caracteriza por una evolución lenta y previsible. En su evolución frecuentemente, presenta metástasis a distancia, fundamentalmente óseas, que son tratadas con tratamientos hormonales (Bloqueo androgénico) que permiten controlar la enfermedad durante 24-36 meses, con escasa morbilidad.

Sin embargo, todos los casos de cáncer de próstata metastásico, tras un periodo más o menos largo de hormonodependencia, terminan convirtiéndose en hormonorrefractarios, etapa que se define por un aumento del PSA y/o progresión objetiva de las metástasis en presencia de un adecuado bloqueo androgénico, documentado por niveles de castración de la testosterona.

El carcinoma de próstata hormonorrefractario, históricamente, se ha considerado quimiorresistente. En 1985 fueron revisados 17 trabajos fase III, que incluían 1.464 pacientes, tratados con diversos citostáticos, en el que se evidenció un índice de respuestas del 4,5%. Posteriormente, en 1993, tras la revisión de 16 trabajos con nuevos fármacos publicados entre 1987 y 1991, encontraron un 8,7% de respuestas. A la poca eficacia de los fármacos citostáticos, se unía la dificultad de medir la respuesta, dado que la mayoría de metástasis eran solamente en hueso, la edad avanzada de los pacientes y la presencia de enfermedades concomitantes que dificultaba la administración adecuada de los fármacos.

En la década de los 90, con el desarrollo de estudios sobre el PSA y la utilización de nuevas combinaciones de fármacos, basadas en fosfato de estramustina, vinblastina, mitoxantrone y prednisona, se observó en varios estudios randomizados, un aumento de las respuestas objetivas y una mejoría, estadísticamente significativa, en la calidad de vida, con disminución importante de los síntomas, pero sin que se evidenciara aumento de la supervivencia. Los datos disponibles en la literatura apoyaban el uso de Mitoxantrone-Predniso-

na para el tratamiento sintomático paliativo de estos casos

En mayo de 2004, fueron presentados en ASCO, y posteriormente publicados en el *New England of Medicine*, 2 ensayos randomizados, en el que se demostraba por primera vez, un aumento en la supervivencia de los pacientes con Carcinoma de próstata hormonoresistente, con una combinación de citostáticos basados en el Taxotere.

En el primer ensayo, llevado a cabo por el SWOG en colaboración con el CALGB y el NCCTG, 770 pacientes se randomizaron a recibir Docetaxel y estramustina vs. Mitoxantrone-Prednisona. La disminución del PSA > 50% fue del 50 vs. 27% ($p < 0,001$), las respuestas objetivas 17 vs. 11 % ($p = 0,30$), el tiempo a la progresión fue 6,3 vs. 3,2 meses ($p < 0,001$) y la SG fue del 17,5 vs. 15,6 meses ($p = 0,02$). La toxicidad fue mayor para el grupo del Docetaxel. En cuanto a las neutropenias febriles, náuseas y vómitos y eventos cardiovasculares.

En el segundo ensayo randomizado, realizado por el grupo TAX-327, se incluyeron un total de 1.006 pacientes, en el que se comparaban 3 brazos de tratamiento: Mitoxantrone-Prednisona, Docetaxel-Prednisona cada 3 semanas y Docetaxel-Prednisona semanal. La mediana de supervivencia fue de 16,5, 18,9 y 17,4 meses. La disminución del PSA > 50% fue del 32 vs. 45 vs. 48 % ($p < 0,001$ entre ambos grupos de Docetaxel vs. Mitoxantrone).

En conclusión, la quimioterapia en la que se incluye el Docetaxel ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractarios, así como una mejoría de la calidad de vida, por lo que, en la actualidad, debe ser la opción preferente para los pacientes con cáncer de próstata hormonoresistente.

No obstante, el beneficio con este tipo de tratamientos es limitado, por lo que se hace necesario el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas combinaciones que ayuden a mejorar los resultados. Los mecanismos moleculares del crecimiento tumoral y de resistencia a fár-

TABLA I

NUEVOS ENFOQUES DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

<i>Combinaciones con Docetaxel</i>	<i>Mitoxantrone, Vinorelbina, Exisulind, carboplatino, capecitabina, Bevacizumab, Bortezomib, Atrasentan</i>
Epitilonas	Ixabepilona, EPO906
Derivados de platino	Satraplatin
Derivados de taxanos	Cabazitaxel
Derivados de la vitamina D	Calcitriol
Antiangiogénicos	Talidomida, Bevacizumab
Inhibidores TK	Sorafenib, AZD2171, Dasatinib
Inhibidores de apoptosis	Oblimersen (anti BCL-2)
Inhibidores de GFR	Gefitinib, Imatinib
Inmunoterapia	Sipuleucel, GVAX, ProstVac, MLN2704
Análogos de antraciclinas	Sabarubicin
Inhibidores de andrógenos	Abiraterona, BMS-641988
Inhibidores de la endotelina	Atrasentan

macos constituyen la base de las nuevas dianas terapéuticas. Ejemplos de nuevas dianas son: receptores de factor de crecimiento, proteínas apoptoicas, angiogénesis, antígenos asociados a tumor, etc.

En los últimos años se están realizando gran numero de ensayos clínicos con nuevos fármacos y nuevas combinaciones, algunos de los cuales están demostrando su eficacia en esta patología

En un estudio fase III de Abiraterona *vs.* placebo en 1.195 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente que habían progresado a Docetaxel, se observo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global de 14,8 m *vs.* 10,9 m ($p = 0,0001$). En este estudio se observo un aumento de los efectos secundarios sobretudo retención hídrica, hipocaliemia y alteración de la función hepática, la mayoría de ellos grados I-II.

El estudio IMPACT, incluyo 512 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente, asintomático ó minimamente sintomáticos, en un ensayo randomizado de Sipuleucel *vs.* placebo, y se observo una diferencia en la supervivencia global de 25,8 m *vs.* 21,7 m (HR: 0,759; $p = 0,017$). Sipuleucel fue bien tolerado.

En el estudio TROPIC, Cabazitaxel, un nuevo Taxano semisintético, se comparo con Mitoxantrone y prednisona en 755 pacientes con cáncer de próstata metastático hormonorresistentes. Se observo una mediana de supervivencia global de 15,1 m *vs.* 12,7 m (HR: 0,70; $p < 0,0001$). El efecto secundario mas importante de cabazitaxel fue la neutropenia grado III.

Los linfomas desde la perspectiva del oncólogo

J. GÓMEZ CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La historia de la oncología moderna ha estado desde su origen ligada íntimamente a la historia de los linfomas. Todos los pioneros de la oncología comenzaron su incierta andadura tratando este tipo de pacientes y en todos los grandes avances que se han alcanzado en este campo han estado presentes especialistas en Oncología Médica. Los linfomas son un terreno fronterizo entre varias especialidades, lo que explica el hecho de que otras disciplinas intervengan en su tratamiento, y la evolución de cada hospital ha hecho que los pacientes con linfomas sean atendidos por oncólogos, hematólogos o ambos, en función de razones no siempre objetivas. En cualquier caso, ni la Oncología puede explicarse sin los linfomas, ni éstos pueden explicarse sin la intervención de aquella. En la actualidad y en nuestro país, los linfomas forman parte del currículum formativo del oncólogo médico y en muchos centros somos los oncólogos los responsables del tratamiento de los mismos. Además, existe un grupo cooperativo monográficamente dedicado a este grupo de enfermedades –GOTEL– que está activo y abierto a nuevas colaboraciones.

Las novedades más destacables de los últimos años en relación a los linfomas (y en particular a los linfomas no hodgkinianos –LNH–), pueden resumirse en los siguientes apartados.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El factor pronóstico individual más importante de los LNH es su variedad histológica. En la actualidad y tras décadas de confusión terminológica, la Clasificación de la OMS (1) ha conseguido un consenso de uso universal.

En nuestro medio los linfomas T representan menos del 15 % del total de LNH y entre los LNH de origen B, los más frecuentes se encuadran en menos de 10 formas histológicas (Fig. 1) (2).

Además del tipo histológico, otro factor a tener en cuenta es el lugar anatómico de presentación, existiendo LNH de presentación ganglionar y de presentación extraganglionar.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Entre los procedimientos de estadificación, la introducción de la PET ha supuesto un avance notable y forma parte del estudio de extensión de los linfomas más frecuentes (3) (imprescindible en linfoma difuso de células grandes, linfoma folicular y en linfoma de Hodgkin).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA. ESTADIFICACIÓN

No existe ningún esquema de estadificación (o de clasificación clínica) que sea específico para los LNH. Se utiliza el sistema de estadios de Ann Arbor/Cotswolds (diseñado para la enfermedad de Hodgkin), aunque no guarda una buena correlación pronóstica en los LNH. Los factores pronósticos más importantes de los LNH han sido combinados en modelos predictivos que se conocen como índices pronóstico. Para los linfomas agresivos del adulto disponemos del IPI (4). Para los linfomas foliculares el FLIPI (5) y recientemente se ha publicado un índice pronóstico específico para linfomas del manto (MIPI) (6).

NOVEDADES TERAPÉUTICAS MÁS IMPORTANTES

LINFOMAS FOLICULARES

Está plenamente establecido que la asociación de QT más Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) aumenta de manera significativa la supervivencia libre

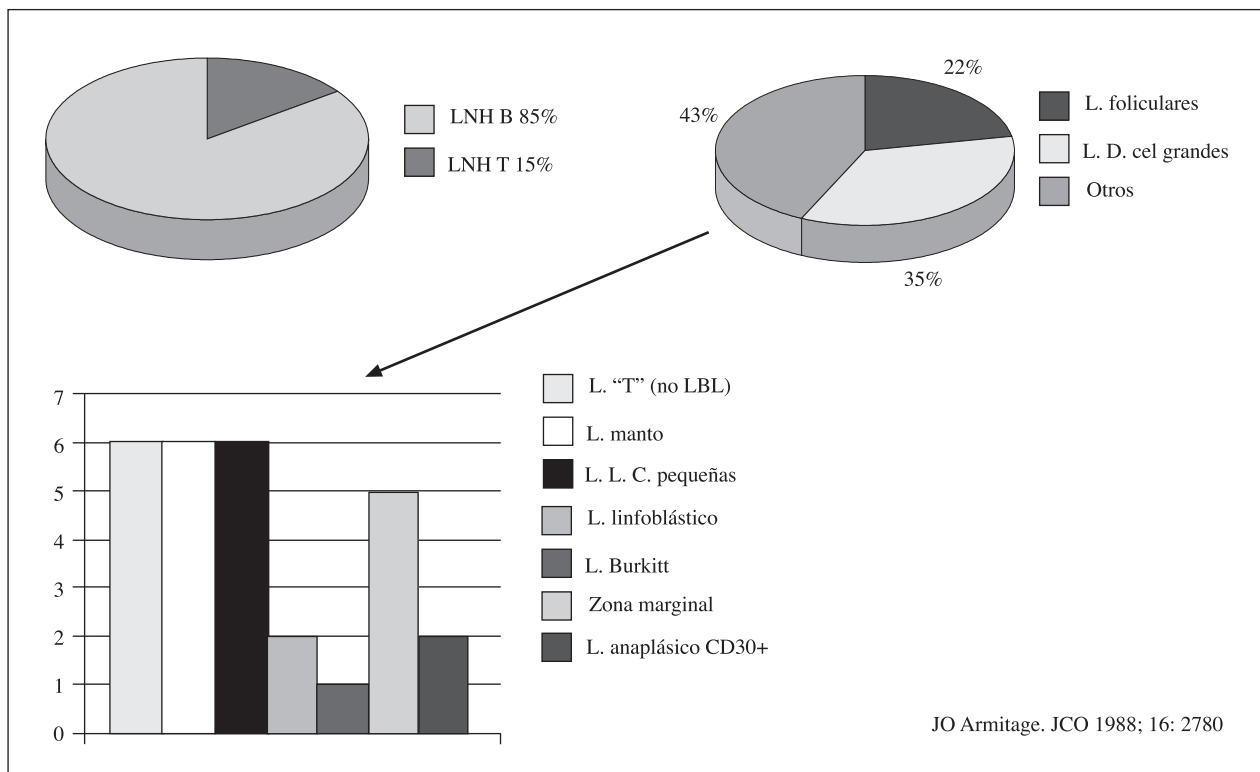


Fig. 1. Frecuencia relativa de los LNH.

de progresión y la supervivencia global frente a la QT aislada (7), por lo que esta asociación es el tratamiento estándar actual de primera línea.

Se están introduciendo nuevos agentes quimioterápicos interesantes, como Bendamustina. Sabemos que la asociación de Bendamustina y Rituximab puede ser tan activa como CHOP-R, pero con un mejor perfil de tolerancia (8).

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab (1 dosis cada 2 meses durante dos años), en pacientes que han alcanzado una buena respuesta, ha demostrado en el reciente estudio PRIMA (9) unos resultados claramente positivos, por lo que esta estrategia terapéutica debe ser considerada en la primera línea.

Los enfermos que recaen y que requieren tratamiento, se benefician de QT de segunda línea asociada a Rituximab y en los jóvenes debe considerarse la opción de la QT intensiva (10). Nuevamente, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab, durante 1 ó 2 años, ha demostrado su utilidad en términos de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global (11,12) (al menos en pacientes que no lo recibieron en la primera línea). La radioinmunoterapia (90Y-Ibritumomab-Tiuxetan) es una opción muy interesante a considerar en estos pacientes, al ofrecer un índice de respuestas y una supervivencia similar a la de la QT convencional (13).

LINFOMAS AGRESIVOS DEL ADULTO

El tratamiento combinado de QT más Rituximab ofrece una ganancia neta en términos de supervivencia global (14,15), por lo que el esquema CHOP-Rituximab es el considerado estándar en la actualidad para los linfomas agresivos de fenotipo B (CD20+).

El aumento de la intensidad de la dosis administrada, mediante la reducción de los intervalos entre ciclos (CHOP/14 días) o mediante el aumento de las dosis de Ciclofosfamida y Adriamicina, es una opción a considerar, ya que existen estudios publicados que ofrecen mejores resultados que la administración de dosis convencionales cada 21 días (16-19).

Los LNH agresivos que no alcanzan una primera respuesta completa (linfomas refractarios) o aquellos que recaen tras un tiempo variable de remisión (linfomas recidivantes) revisten un pronóstico muy adverso. El tratamiento de estos pacientes vendrá condicionado por la posibilidad de que el paciente sea o no candidato a QT Intensiva. Los pacientes deben recibir tratamiento QT agresivo de rescate, siempre asociado a Rituximab en los casos CD20+, (R-ESHAP; R-ICE) y aquellos que muestren quimiosensibilidad serán sometidos a QT intensiva (20). Los pacientes que no responden a la QT de rescate son de muy mal pronóstico y en ellos no debe plantearse la QT intensiva.

OTROS LINFOMAS

Linfomas gástricos

En los linfomas gástricos, la extensión de la enfermedad es el factor pronóstico más trascendente. El subtipo histológico, siendo importante, ocupa un lugar secundario. En general, los estadios avanzados se deben tratar siguiendo las recomendaciones generales de los linfomas ganglionares. Son los estadios localizados los que plantean cuestiones diferentes.

En los linfomas gástricos de tipo MALT en estadios iniciales se ha demostrado que el tratamiento antibiótico erradicativo contra *H. pylori* es capaz de conseguir la regresión –parcial o completa– de la mayor parte de los casos que presentan un bajo volumen tumoral. Bajo una estrecha vigilancia endoscópica, el tratamiento antibiótico (triple asociación: Amoxicilina, Claritromicina y Omeprazol, durante 12 días) debe ser, por tanto, la primera opción a considerar.

En los linfomas gástricos de histología agresiva en estadios iniciales, la cirugía radical no es necesaria en la mayoría de los casos, ya que el tratamiento con QT + RT es igualmente eficaz y no se asocia a la yatrogenia de la gastrectomía.

LNH cerebrales

Los linfomas primitivos de SNC son de muy mal pronóstico, aunque se han producido avances. El tratamiento clásico (corticosteroides y RT) ha sido superado por el empleo de QT basada en Metotrexato a dosis altas, que mejora de manera notable los resultados. La tendencia actual intenta evitar la radioterapia en los casos con buena respuesta a la QT, para evitar la temible toxicidad a largo plazo –leucoencefalopatía– de este tratamiento.

LNH asociados al SIDA

Los linfomas asociados a la infección por VIH tienen un pronóstico claramente peor que los LNH que aparecen en personas inmunocompetentes. Ello se debe a la mayor agresividad de los LNH en esta población y a la presencia de infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi, que complican la evolución de los pacientes y dificultan el tratamiento del LNH. Sin embargo, en la medida en la que los nuevos tratamientos antivirales de alta eficacia han cambiado el panorama clínico de la infección por VIH, también los LNH asociados al SIDA han cambiado por completo en expectativas y en pronóstico. Ahora son prácticamente inexistentes los enfermos con factores pronósticos muy adversos y, por el contrario, son mayoría aquellos otros en los que hoy es posible conseguir una proporción apreciable de largos supervivientes (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (edit.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-95.
3. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-8.
4. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
7. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706-14.
8. Rummel M, Niederle N, Mashmeyer G, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *ASH 2009 Meeting*. Abstract 405.
9. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab Maintenance for 2 Years in Patients with Untreated High Tumor Burden Follicular Lymphoma After Response to Immunochemotherapy. *Proc ASCO* 2010: a8004.
10. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27.
11. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-301.
12. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-8.
13. Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, et al. Consensus conference: implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - report of a European workshop. *Eur J Cancer* 2008; 44: 366-73.
14. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
15. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3121-7.
16. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284-9.
17. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the

- DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626-33.
18. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634-41.
 19. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105-16.
 20. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 1999; 10: 13-9.
 21. Miralles P, Berenguer J, Santasusana JMR, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 300-11.

Evidencia científica de Pazopanib en el cáncer renal metastático: nuevas alternativas en el tratamiento de primera línea

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-interferon (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 citoquinas (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 citoquinas, 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 citoquinas, 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 citoquinas).

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 citoquinas previas, fueron aleatorizados a recibir pazopanib o placebo. El estudio se planificó inicialmente para incluir pacientes en segunda línea tras citoquinas, pero a medida que se dejaron de utilizar por la disponibilidad de TKI, se permitió también la inclusión de pacientes sin tratamiento previo. 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 citoquinas (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).

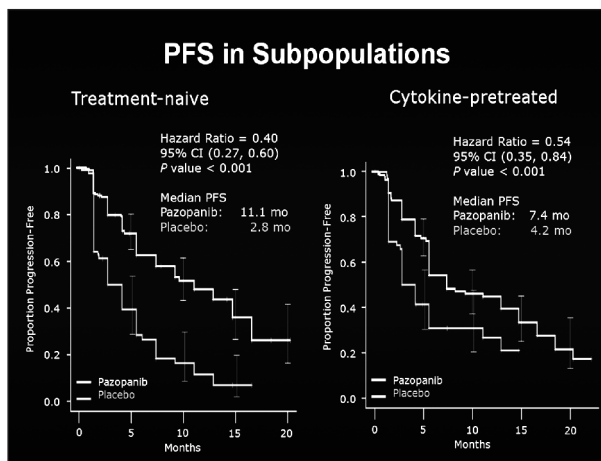


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión en cada una de las subpoblaciones del estudio.

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

En conclusión, pazopanib es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de los pacientes con CCR metastático, tanto en primera línea como en progresión a citocinas. Esperamos con gran interés los resultados del estudio fase III COMPARZ, ya finalizado, que compara pazopanib frente a sunitinib en primera línea de tratamiento en pacientes de pronóstico bueno e interme-

dio. Se ha iniciado también un estudio en adyuvancia tras la cirugía del tumor primario en pacientes de riesgo. Todos estos estudios contribuirán a definir mejor el papel de este interesante fármaco en el tratamiento del CRM.

BIBLIOGRAFÍA

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, for the TARGET Study Group. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
- Motzer RJ, Hutson TE, Pharm. D, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422-8.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
- Motzer RJ, 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.
- Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, de Souza PL, Hong B, Rottey FS, et al. 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.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagsstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 28; 28: 1061-8.
- 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.

Tratamiento de primera línea en cáncer renal avanzado con sunitinib y temsirolimus: eficacia, evidencia y experiencia

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 sus-

tentan 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-alfa. 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-alfa y, en consecuencia, se liberan factores proangiogénicos (VEGF), incluso en condiciones de normoxia, además de TGF-alfa y PDGF que estimulan el crecimiento de forma autocrina (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.

SUNITINIB

INTRODUCCIÓN

Entre estos fármacos destaca el sunitinib por ser el más desarrollado clínicamente y el que tiene una actividad más demostrada tanto en primera como en segunda línea de tratamiento. Sunitinib (SU11248) es un inhibidor oral multiselectivo de la actividad tirosín-quinasa del VEGFR-2 y PDGFR- β , con actividad adicional sobre c-kit y FLT-3; lo cual le permite tener una actividad antiangiogénica y antitumoral intrínseca. Distintos ensayos fase I y determinaciones farmacocinéticas, presentadas en ASCO 2003, pusieron de manifiesto una semivida media prolongada y una farmacocinética lineal a las dosis probadas (50-150 mg), sin interferir con

las comidas ni evidenciarse acumulación del fármaco a dosis repetidas; de manera que los niveles terapéuticos óptimos se alcanzaban con dosis de 50 mg/día. Los estudios fase I incluyeron pacientes con una gran variedad de tumores sólidos, con cerca de 160 pacientes, objetivando un 5% de respuestas parciales (RP) y un 50% de estabilizaciones (EE), animando a su desarrollo posterior en estudios fase II.

RESUMEN DE EFICACIA

Dos estudios fase II, independientes, multicéntricos, de un solo brazo, en pacientes refractarios a citoquinas, fueron llevados a cabo durante los años 2003 y 2004. El primero de ellos (E1006), publicado por Motzer y cols., reclutó un total de 106 pacientes que recibieron sunitinib 50 mg/día durante cuatro semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso (4). De los 105 pacientes evaluables, 36 pacientes alcanzaron RP (34%, IC 95% 25-44%), con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,3 meses (IC 95% 7,8-14,5 meses). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la astenia (28%) y la diarrea (20%). Una actualización posterior de este estudio continuó mostrando una tasa de RP del 33%, con una mediana de duración de la respuesta de 14 meses, así como una SLP de 8,8 meses. Además, con una mediana de seguimiento de 29,7 meses, 43 pacientes continuaban vivos; alcanzando una supervivencia global de 23,9 meses (5). El segundo estudio confirmó los resultados anteriores. El estudio E014 reclutó un total de 63 pacientes, mostrando una tasa de RP del 40%, con una SLP de 8,7 meses, con un 36% de astenias y 24% de diarreas (sin alcanzar toxicidades grado IV) (6). Los resultados de estos estudios fase II permitieron la autorización de sunitinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras fracaso a terapias previas con interferón o IL2.

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

A la luz de estos resultados, se realizó un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico e internacional, para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con INF-alfa en pacientes con carcinoma de células renales metastásico no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron o bien sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas consistentes en una administración diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de dos de descanso (régimen 4/2) o bien INF-

alfa administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda y 9 MU la tercera en tres días no consecutivos a la semana. El objetivo principal del estudio fue la SLP logrando 11 meses los pacientes que recibieron sunitinib frente a 5 meses los de INF-alfa ($p < 0,001$). La publicación de este estudio se llevó a cabo en enero de 2007, mostrando una tasa de RP del 31 vs. 6% ($p < 0,001$) y en ese momento no se habían alcanzado las medianas de supervivencia (7). Estos beneficios se mantuvieron teniendo en cuenta todos y cada uno de los factores pronósticos (sexo, edad, nefrectomía previa, ECOG, niveles de LDH, calcio o hemoglobina). En cuanto a la toxicidad, fue en general leve o moderada para ambos tratamientos. La astenia grado III-IV fue significativamente mayor en el grupo con interferón (12 vs. 7%), sin embargo los pacientes tratados con sunitinib presentaron mayor incidencia de diarrea grado III-IV (5 vs. 0%), vómitos (4 vs. 0%), hipertensión grado III-IV (8 vs. 1%) y síndrome mano-pie grado III-IV (5 vs. 0%). En cuanto a las alteraciones analíticas grado III-IV, la neutropenia (12%) y la trombopenia (8%) fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento con sunitinib. Sin embargo, un análisis de la calidad de vida de los pacientes según recibiesen sunitinib o INF-alfa, logrando una diferencia también significativa a favor de los pacientes que recibieron sunitinib.

Durante la reunión de ASCO 2008 se presentaron tres comunicaciones orales relacionadas con sunitinib en cáncer renal. La más importante de ellas hacía referencia a una actualización del estudio fase III. Con un mayor seguimiento, se dieron a conocer resultados favorables a sunitinib tanto en SLP (11 vs. 5 meses, $p < 0,001$), RP por comité independiente (39 vs. 8%, $p < 0,001$), como en SG (26,4 vs. 21,8 meses, $p = 0,051$). El impacto fue aun mayor al censurar aquellos pacientes que fueron cruzados desde la rama de INF-alfa a la rama de sunitinib (26,4 vs. 20 meses; $p = 0,0362$) y si sólo se contabilizan aquellos pacientes que no recibieron segundas líneas (28,1 vs. 14,1 meses; $p = 0,0033$) (8).

Entre junio de 2005 y diciembre de 2007, se llevó a cabo un programa de acceso expandido en aquellos países en los que todavía no había sido aprobado sunitinib. Se reclutaron un total de 4564 pacientes de 52 países diferentes. La mediana de ciclos recibidos fue de 5 con rango $< 1-28$. Se consiguió un SLP de 10,9 meses (95% CI: 10,3-11,2) y una mediana de SG de 18,4 meses (95% CI: 17,4-19,2). Estos resultados fueron alentadores ya que confirmaban la eficacia y seguridad del tratamiento también en pacientes de mal pronóstico no incluidos en los ensayos clínicos.

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

Un metanálisis farmacocinético-farmacodinámico, ha demostrado que los pacientes con mayor exposición a sunitinib, presentan mayor tiempo a la progresión, mayor supervivencia global y mayor ratio de respuestas objetivas. Así mismo un modelo de dinámica de creci-

miento tumoral predice mayores descensos de volumen tumoral a dosis de 50 mg/d que a dosis de 25 mg/d. Ante estos datos cobra especial importancia la prevención y el manejo de los efectos secundarios para no realizar disminuciones de dosis o interrupciones del tratamiento innecesarias que puedan privar a los pacientes de conseguir el beneficio óptimo con esta terapia.

TEMSIROLIMUS

INTRODUCCIÓN

El temsirolimus (TEM) es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). En sí, mTOR funciona como un complejo sistema de regulación autocrina y paracrina de las células, coordinando el crecimiento celular y la progresión a lo largo del ciclo celular por medio de la regulación de la disponibilidad de nutrientes, energía y factores de crecimiento. Además, mTOR regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa; por lo que, en el laboratorio, la inactivación de pVHL sensibiliza las células a la inhibición de mTOR de una manera dependiente de HIF, impidiendo su degradación (9).

RESUMEN DE EFICACIA

Atkins y cols. comunicaron en el año 2004 un estudio randomizado fase II con TEM en pacientes con cán-

cer renal avanzado (CCR) refractarios a inmunoterapia. Se objetivó un 7% de respuestas, con una mediana de SLP y SG de 5,8 y 15 meses respectivamente. De todos los pacientes incluidos, en el subgrupo considerado de mal pronóstico los resultados fueron especialmente prometedores (10).

La notable actividad de este fármaco en pacientes con CCR y características de mal pronóstico, propició un estudio fase III comparando TEM, INF- α o la combinación de los dos en 626 pacientes de mal pronóstico, demostrando un aumento significativo de la supervivencia para la rama de TEM (10,9 meses), comparado con INF- α (7,3 meses) o la combinación de ambos (8,4 meses) (11).

Este es el primer estudio que demuestra un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con CCR metastásico con criterios de mal pronóstico, lo que determinó su aprobación por la FDA y la EMEA.

DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS MÁS SIGNIFICATIVOS

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 30\%$, todos los grados) observados con TEM fueron: anemia, náuseas, exantema (exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular), anorexia, edema (edema facial, edema periférico) y astenia. Los más graves fueron: reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial, hiperlip-

TABLA I

INCIDENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS EN ESTUDIO PIVOTAL DE TEMSIROLIMUS

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Temsirolimus N (208)	Interferón N (200)	RAR (IC 95%)	p	NNH (IC 95%)
Algún efecto adverso	100%	99,5%	0,5% (-0,5 a 1,5%)	0,02	10 (6-50)
Total efectos adversos G3-4	67%	78%	-10,7% (2,3 a 9,5%)	<0,001	8 (5-34)
Astenia	50%	62,5%	-12,5% (3 a 23%)	<0,001	7 (5-12)
Astenia grado 3-4	10,1%	26%	-15,9% (8,6 a 23,2%)		
Anorexia	31,7%	43,5%	11,8% (2,4 a 21,1%)		
Disnea grado 3-4	8,2%	5%	3,2% (-1,6 a 8%)		
Náusea grado 3-4	2,4%	4,5%	2,1% (-1,5 a 5,6%)		
Rash	37%	5,5%	31,5% (24,2 a 38,8%)		
Rash (prurito, maculopapular) G3-4	5,2%	0%	5,2% (2,2 a 8,3%)		
Anemia grado 3-4	19,7%	21,5%	1,8% (-6,1-9,6%)		
Hiperglicemia grado 3-4	11%	2%	9% (4,6% a 13,6%)		
Edema periférico grado 3-4	2,4%	0%	2,4% (0,3% a 4,5%)		
Linfopenia grado 3-4	4,3%	5%	0,7% (-4,8% a 3,4%)		
Neutropenia grado 3-4	2,9%	7%	4,1% (-0,1% a 8,3%)		
Fiebre	24%	49,5%	25,5% (16,4% a 34,5%)		
Fiebre grado 3-4	0,5%	3,5%	3% (0,3% a 5,7%)		
Abandonos por EA	7%	14%	7% (1,2% a 13,4%)		

TABLA II
EFECTOS SECUNDARIOS DE TEMSIROLIMUS

Variable de seguridad evaluada	Temsirolimus n = 208	Interferón n = 200	RAR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
1. Alteraciones metabólicas				
Hipertrigliceridemia	25%	10%	15% (7,9 a 22,1)	7 (5 a 13)
Hiperglucemia	18%	5%	13,3% (7,4 a 19,2)	8 (5 a 13)
Hipercolesterolemia	21%	3%	17,7% (11,7 a 23,7)	6 (4 a 9)
2. Alteraciones hematológicas				
Anemia (grado 3-4)	13%	7%	6% (0,2 a 11,8)	17 (8 a 500)
Neutropenia (3-4)	2%	7%	-4,6% (-8,7a -0,5)	22 (11 a 200)
Leucopenia (3-4)	0%	4%	-3,5% (6,0 a -1)	29 (17 a 100)
3. Alteraciones respiratorias				
Disnea	8%	5%	3,2% (-1,6 a 8)	32 (-63 a 13)
Pneumonitis	2%	1%	1,4% (-0,7 a 3,5)	70 (-143 a 29)
Tos	11%	4%	2,7% (-1,6 a 7,1)	37 (-63 a 14)
4. Alteraciones renales				
Aumento creatinina	7%	4%	7,6% (2,6 a 12,5)	13 (8 a 38)
5. Alteraciones de la piel				
Rash	34%	5%	29,2% (22,1 a 36,2)	3 (3 a 5)
Acné	10%	1%	9,6% (5,4 a 13,8)	10 (7 a 19)
Rash maculopapular	3%	0%	2,9% (0,6 a 5,2)	35 (19 a 167)
6. Otras				
Astenia (grado 3-4)	8%	20%	-11,8% (-18,5 a -5,1)	8 (5 a 20)

mia, hemorragia intracerebral, insuficiencia renal, perforación intestinal y complicación de la curación de heridas.

En algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e IFN- α se observó la aparición de cataratas.

En la tabla I se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición a TEM en 616 pacientes que recibieron al menos una dosis.

Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: el total de efectos adversos, mostrando un perfil de seguridad que presenta mejoras comparando con el Interferón.

Existe un estudio único de seguridad a partir de los pacientes del ensayo clínico pivotal. Las diferencias en porcentajes respecto del artículo pivotal son debidas a que para este artículo los autores evaluaban las reacciones adversas directamente relacionadas con el fármaco, estableciendo una relación de causalidad, mientras que en el ensayo pivotal se referían los efectos adversos de cualquier tipo (directamente debidos al fármaco o no) (Tabla II).

Por ello, podemos distinguir una serie de efectos secundarios que rara vez llevan a interrumpir o reducir de forma permanente la dosis de TEM con un manejo apropiado (astenia, hiperglucemia, hipercolesterolemia/hiperlipidemia y rash) y efectos secundarios que pueden conducir a una interrupción intermitente del fár-

maco (neumonitis, anemia, trombopenia, hipofosfatemia y estomatitis).

Es importante llevar a cabo un esquema de monitorización en todos los pacientes en tratamiento con TEM para detectar precozmente estas alteraciones y evitar complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Jayson M, Saunders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 203-5.
- 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.
- 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.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178: 1883-7.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.

8. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (INF-) alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 256s. Abstract 5024.
9. Thomas GV, Tran C, Mellinghoff IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006; 12: 122-7.
10. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.
11. 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.

Nuevas estrategias en segunda línea de tratamiento del cáncer renal metastático

D. CASTELLANO

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

El carcinoma de riñón o de células renales es un tumor maligno poco frecuente que se origina en las células del túbulo renal. Recientemente, sin embargo, se ha reportado un incremento porcentual de su frecuencia en las últimas 3 décadas (2 a 4%/año).

El tratamiento inicial se basa en la cirugía radical con un porcentaje elevado de curación cuando el tumor se localizado. En estadios avanzados cuando el tumor se extiende mas allá de su cápsula o a distancia las posibilidades de curación son remotas y los tratamientos convencionales de quimioterapia no funcionan, siendo así el pronóstico nefasto.

El CCR representa el 3% de los tumores del adulto y su máxima incidencia se encuentra entre los 50 a 70 años. En global el CCR representa la sexta causa de muerte por cáncer y es responsable de la muerte de 100.000 personas/año.

El sistema de clasificación más utilizado es el TNM modificado (AJCC'97) que considera el estadio I como localizado al parénquima renal (10 a 15% presentación), el estadio II también localizado pero > de 7 cm (30 a 35%), el estadio III con afectación de estructuras locales dentro de la fascia de Gerota, vena renal o cava o 1 N + (15 a 20%) y el estadio IV como afectación más allá de la fascia de Gerota, > 1 N + o metástasis a distancia (25 a 30%). Cabe recordar que un 30 a 40% de pacientes en estadios tempranos desarrollará metástasis en el curso de su enfermedad, lo que supone un 60 % de pacientes en global con enfermedad avanzada.

Recientes avances en el desarrollo y patogenia molecular han permitido identificar una serie de dianas u objetivos moleculares en CCR sobre los que pueden actuar agentes específicamente dirigidos contra ellos. Así surgen como probables vías de actuación el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de hipoxia tisular (HIF) asociado a ambos factores vasculares, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la vía de mTOR/ map.kinasas.

Destacar de los nuevos fármacos dirigidos contra

dianas específicas a nivel molecular los siguientes:

Destacar los fármacos dirigidos de 1º línea de CCR avanzado.

Sunitinib: es un fármaco de administración oral paninhibidor de múltiples receptores de tirosina kinasas (VEGFR1, VEGFR2, PDGFRalfa y beta, cKit y FLTR3). Al menos 2 estudios fase II de más de 100 pacientes mostraron una tasa de respuestas parciales del 40% y ILP de 8,3 meses. En base a estos resultados se diseñó un estudio fase III en pacientes avanzados comparando Sunitinib 50 mg/d x 4 semanas y 2 semanas de descanso frente a IFN alfa 9 MU sc. 3 veces semana. La tasa de respuestas parciales fue 24,8% frente a 4,9%, y un ILP de 11 meses frente a 5 meses a favor de sunitinib, respectivamente. Estos datos permitieron su aprobación como 1º línea estándar de tratamiento en CCR a células claras avanzado por las agencias internacionales (FDA, EMEA, AEM).

Bevacizumab: Ac. Mo. que compete con el ligando VEGF contra su receptor natural VEGFR. Un estudio fase II randomizado de dosis diferentes (5 mg/kg frente 10 mg/kg) encontró diferencias en tiempo a la progresión a favor de las dosis altas y respecto de un control histórico tratado con inmunoterapia. Este es el punto de partida de un estudio randomizado fase III (AVOREN) que compara Bevacizumab + IFN alfa frente a IFN alfa + placebo, cuyos resultados presentados este año en ASCO fueron positivos en eficacia y SLP a favor de la rama en estudio.

Temsirolimus: es un inhibidor de mTOR, vía de señalización molecular implicada en el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Un estudio fase II en pacientes avanzados politratados alcanzó una SG de 15 meses, que condujo al desarrollo de un estudio fase III en pacientes de mal pronóstico (criterios Motzer) comparando temsirolimus 25 mg IV. semanal frente a IFN alfa 18 MU sc 3 veces/semana frente temsirolimus 15mg IV + IFN alfa 6 MU 3 veces/semana. Los pacientes tratados con temsirolimus presentaron mayor supervivencia de forma significativa 1,9 meses frente 7,3 meses.

En conclusión los nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares alcanzan resultados superiores a citoquinas en términos de eficacia y SLP, sin datos claros aun en SG.

En segunda línea de tratamiento de CCR avanzado tras fracaso a TKI's encontramos nuevos fármacos dirigidos de eficacia y seguridad probada.

AXITINIB (AG-013736)

Axitinib es un derivado imidazol que se caracteriza por ser un potente inhibidor selectivo de los receptores de tirosina quinasa VEGFR 1, 2 y 3 a concentraciones picomolares, también ha mostrado una inhibición más débil de las quinasas del PDGFR-b y KIT a concentraciones nanomolares. Su administración es oral y su acción es principalmente anti-angiogénica debido a que impide la fosforilación de estos receptores, la cual de otra manera iniciaría una serie de señales en cascada hasta, finalmente, promover la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales.

Se llevó a cabo un ensayo fase I en 36 pacientes con tumores sólidos refractarios, incluyendo a 6 con carcinoma de células renales (CCR). Los pacientes recibieron dosis fijas de axitinib por vía oral en ciclos de 28 días. Los 36 pacientes recibieron axitinib a dosis en el rango de 5 a 30 mg oral dos veces al día. Las TLD observadas incluyeron hipertensión, hemoptisis y estomatitis, y fueron vistas principalmente a los niveles de dosis más altos. Dos respuestas parciales fueron observadas en los 6 pacientes con CCR incluidos en el estudio. Finalmente, axitinib fue evaluado a dosis de 10 mg/día en un estudio fase II de 52 pacientes con CCR metastásico refractarios a tratamiento con citoquinas. Los resultados mostraron dos respuestas completas y 21 respuestas parciales, para una tasa de respuesta objetiva de un 44,2% (95% IC 30,5-58,7). La mediana de duración de la respuesta fue de 23 meses. Adicionalmente, 22 pacientes mostraron estabilización de la enfermedad durante más de 6 semanas, incluyendo 13 pacientes con enfermedad estable por 24 semanas o más. La mediana de tiempo a la progresión fue de 15,7 meses (8,4-23,4; rango 0,03-31,5) y la mediana de supervivencia global estimada fue de 29,9 meses (18,19). Eventos adversos relacionados con el tratamiento incluyeron diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas y disfonía. Se realizó un ensayo multicéntrico, abierto, fase II en pacientes refractarios a sorafenib con CCR metastásico que recibieron una dosis inicial de axitinib de 5 mg oral dos veces al día. De los 62 pacientes reclutados, 100% habían recibido sorafenib y 74,2% habían recibido dos o más tratamientos sistémicos previos. En 62 pacientes evaluables para respuesta la tasa de respuesta objetiva fue de un 22,6% y la mediana de duración de la respuesta fue de 17,5 meses. Las medianas de SLP y SG fueron de 7,4 meses (95% IC, 6,7 a 11,0 meses) y 13,6 meses (95% IC, 8,4 a 18,8 meses), respectivamente. Estos resultados demuestran la eficacia y tolerabilidad de axitinib en pacientes refractarios a TKI's, así como también

sugiere la ausencia de resistencia cruzada entre ambos medicamentos.

Después de los resultados alcanzados, se ha desarrollado un estudio fase III randomizado (estudio AXIS 1032 (n~540)), que compara axitinib 5 mg oral 2 veces al día frente a sorafenib a dosis estándar, como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de células renales metastásico que hayan fracasado previamente al tratamiento con sunitinib. El objetivo primario del estudio es la SLP y los objetivos secundarios supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y seguridad. Recientemente Pfizer (11/2011) ha comunicado el análisis final del estudio ha cumplido los objetivos planeados de forma postvia y significativa. Axitinib es un potente anti-angiogénico inhibidor de tirosina-kinasas que en su amplio desarrollo preclínico y clínico ha demostrado de forma consistente una importante actividad y favorable toxicidad en pacientes con CCR. La hipertensión arterial diastólica es al parecer un fuerte predictor de respuesta en los pacientes tratados con axitinib. Esperamos que los resultados de los estudios fase III en primera y segunda línea ayuden a definir su papel en el tratamiento de esta enfermedad.

RAD001 (everolimus) es un antibiótico del grupo de los macrólidos derivado de la rapamicina desarrollado por su potencial inmunosupresor para la prevención del rechazo del trasplante de órganos, y por su capacidad antiproliferativa en el tratamiento de diferentes tumores sólidos. Su potente efecto inmunosupresor se basa en su capacidad de inhibir la proteína mTOR e inactivar su señal de transcripción al núcleo.

mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), es una proteína quinasa que regula el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad y la supervivencia celular, así como la síntesis de proteínas. Numerosos estudios confirman el impacto de la hiperactivación de la vía de señalización de mTOR en los tumores sólidos, específicamente en carcinoma renal de células claras, permitiendo identificarla como una diana potencialmente atractiva en terapia dirigida. Everolimus es un inhibidor de quinasa tipo serina-treonina específico de la proteína mTOR y actúa previniendo la división y proliferación celular, lo mismo que inhibe el crecimiento de vasos sanguíneos generando un efecto antiangiogénico. Intracelularmente everolimus se une a una proteína de capacidad inmuno génica FKBP-12 generando un complejo inmunosupresor que inhibe la activación de mTOR. Esto resulta en la inhibición de activación de linfocitos T asociado a citoquinas tipo IL-2, IL-4, y IL-15 y por lo tanto en la inhibición de la producción de anticuerpos específicos.

La eficacia y seguridad de Everolimus (RAD001) en carcinoma renal avanzado fue recientemente demostrado en un estudio fase III: RECORD-1 (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily), en pacientes que previamente fracasaron a un tratamiento de inhibidores de tirosina-quinasa. Este estudio fase III randomizado doble-ciego más de 400 pacientes a recibir, previa estratificación, everolimus 10 mg/día o placebo, permitiendo el uso de la medicación en estudio a los pacientes progresados en la rama placebo (cruce de

TABLA I
RESUMEN DE ESTUDIOS FASE III DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN CCR AVANZADO

Agent	Target	Efficacy in randomized phase III trials				
		Comparison	No. treated	ORR	PFS (mo.)	OS (mo.)
Bevacizumab	VEGF	Bevacizumab + IFN- α vs. placebo (PBO) + IFN- α	649	31 vs. 13%	10.2 vs. 5.4; p = .0001	23.3 vs. 21.3 p = ns
		Bevacizumab + IFN- α vs. IFN- α 2	732	26 vs. 13%	8.5 vs. 5.2; p < .0001	18.3 vs. 17.4 p = ns
Sunitinib	VEGF receptor	Sunitinib vs. IFN- α	750	37 vs. 9%	11.1 vs. 5; p = .00001	26.4 vs. 20.0 p = .03
Pazopanib	VEGF receptor	Pazopanib vs. placebo	435	30 vs. 3%	9.2 vs. 4.2; p = .0000001	21.1 vs. 18.7
Sorafenib	VEGF receptor	Sorafenib vs. PBO	903	10 vs. 2%	5.5 vs. 2.8; p = .000001	NA
Temsirolimus	mTOR	Temsirolimus vs. IFN- α vs. both agents ⁵	626	9 vs. 7 vs. 11%	3.7 vs. 1.9 (IFN- α); p = .001	10.9 vs. 7.3 vs. 8.4 p = .001
Everolimus	mTOR	Everolimus vs. placebo	410	3.0 vs. 0%	4.6 vs. 1.8 p = .001	14.7 vs. 14.3
Axitinib	VEGF receptor	Axitinib vs. Sorafenib	610	(15-20%???) Esperable, no comunicado	7-8 mo. vs. 5-6 mo ζ ?? Esperable, no comunicado	ζ ????

rama). Permitía el uso previo de Sorafenib, Sunitinib, ambos e incluso que hubiesen recibido avastin y/o citoquinas.

Aprobado y comercializado en España, para su uso tras fallo y/o intolerancia a inhibidores de tirosina-kinasa. (FDA, EMEA, AEM). Resulta hoy día una opción de tratamiento diferente a TKIs con una evidencia científica sólida como es el estudio RECORD-1. Destacar también que su perfil de tolerancia es aceptable con escaso porcentaje de toxicidad grado 3-4 (< 3-4%). A la espera de resultados de otros estudios randomizados de 2º línea nos parece la mejor opción de tratamiento.

Sorafenib: es un inhibidor oral de la vía de RAF mek erk kinasas e indirectamente inhibe VEGFR 2 y 3, y PDGFR beta. Un estudio fase III en pacientes avanzados progresados a citoquinas randomizó a Sorafenib (400 mg/12 h) o placebo alcanzando en un análisis intermedio un beneficio significativo en la SG de 19,3 meses frente a 15,9 meses a favor del tratamiento en estudio. Finalmente un estudio fase II randomizado frente a IFN-a en CCR avanzado previamente no tratados no alcanzó los objetivos propuestos de mejoría en la SLP, por lo cual figura como una solución menos válida en primera línea de tratamiento. Otros estudios de fase II tras fracaso a TKI's muestran resultados buenos siendo así una opción terapéutica. Hasta la fecha sigue otra opción válida en segunda línea a la espera de los datos definitivos del estudio AXIS.

Pazopanib: es un inhibidor oral de tirosina kinasas multidiana con actividad específica sobre VEGFr 1-2 y PDGFr. recientemente aprobado por la FDA para el tra-

tamiento de CCR avanzado. La seguridad y la efectividad del fármaco fue recientemente evaluado en un estudio fase III, en doble estrato frente a placebo y frente a IFN- α . Pacientes con CCR a células claras avanzado fueron tratados con Pazopanib 800 mg/d (2:1) en pacientes no tratados y en pacientes fracasados a IFN- α . La SLP fue significativamente superior a favor del tratamiento experimental de 9,2 meses frente a 4,2 meses. Los datos de seguridad fueron aceptables y el fármaco fue aprobado tanto para primera línea de tratamiento como tras fracaso a citoquinas. A destacar los datos de hepatotoxicidad grado 3 bien controlado (Tabla I).

Estos datos respecto al tratamiento del CCR avanza-

TABLA II
ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL TRATAMIENTO DE CCR AVANZADO

Prognostic risk groups	Treatment options		
	First-line	After cytokines	After TKIs
Favorable risk	Sunitinib Bevacizumab-IFN- α Pazopanib	Sorafenib Pazopanib	Axitinib Everolimus
Intermediate risk	Sunitinib Bevacizumab-IFN- α Pazopanib		
Poor risk	Temsirolimus		

do ha generado un algoritmo terapéutico recientemente actualizado por el Grupo Español de Tumores Genito Urinarios (SOGUG) (Tabla II).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-31.
2. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 115-23.
3. Cohen HT, McGovern FJ. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90.
4. Motzer R, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic factors stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530.
5. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673-82.
6. ElGalley R. Surgical management of renal tumors. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(5): 1053-65.
7. Motzer RJ, Hutson TH, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 114-24.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, IFN alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
10. Escudier B, Koralewsky P, Pluzanska A, et al. A randomized, controlled, double blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/IFN alfa vs. placebo/IFN alfa as first line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proceeding ASCO* 2007: 3.
11. Motzer R, Escudier B, Oudard S. RAD001 vs. placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study (JCO26: 5/2008. abstr. LBA5026).
12. Sternberg C, Szczylik C, Lee E, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009; 27(15S): Abstract 5021.
13. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, Climent MA, González-Larriba JL, Esteban E, et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(Suppl 1): 1-10.
14. Calvo E, Maroto P, Muro XG, Climent M, González-Larriba JL, Esteban E, et al. Update from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on special populations. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(Suppl 1): 11-20.
15. George DJ. Phase 2 studies of sunitinib and AG013736 in patients with cytokine-refractory renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13(2 Pt 2): 753s-7s.
16. Rixe O, Bukowski RM. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 975-84.
17. Trask PC. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol* 2008; 47(5): 843-51.
18. Rini BI. Phase II study of axitinib in sorafenibrefractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4462-8.

Cetuximab: cambiando la historia de la oncología

J. GALLEGO PLAZAS, M. J. SAFONT AGUILERA¹, R. GARCÍA CAMPELO²

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante. ¹Hospital General Universitario. Valencia. ²CHU Juan Canalejo. A Coruña

INTRODUCCIÓN

Los progresos en el conocimiento de los mecanismos moleculares que intervienen en la carcinogénesis y en la progresión tumoral, asociados a los avances tecnológicos, han permitido el desarrollo de nuevos fármacos diseñados específicamente frente a dianas terapéuticas implicadas en las diferentes vías moleculares de señalización.

Cetuximab (IMC-C225, Erbitux ImClone Systems Inc, New York, NY) es un anticuerpo quimérico recombinante que se une específicamente al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) humano (1-3). Más concretamente, cetuximab se une a este dominio extracelular tanto en células normales como tumorales, inhibiendo de forma competitiva la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) así como de otros ligandos, tales como el factor de crecimiento tumoral (TGF) alfa (4).

Cetuximab se obtiene a partir de cultivos celulares murinos y está compuesto de regiones Fv de un anticuerpo murino anti-EGFR con regiones constantes cadenas pesadas y ligeras kappa de inmunoglobulina humana 1 (IgG1), con un peso molecular de aproximadamente 152 kDa (5).

La unión de cetuximab al EGFR bloquea la fosforilación y la activación de las quinasas asociadas al receptor así como de la cascada de señalización (MAPK, PI3K/Akt y Jak/Stat) asociada, interfiriendo con muchos procesos celulares tales como la inducción de la apoptosis, la inhibición del crecimiento celular y de la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y la reducción de las metaloproteasas de la matriz (6). Por otra parte, cetuximab provoca la dimerización e internalización del receptor (7).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es miembro de la familia de receptores tipo I tirosina-quinasa en la que se incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) 1 a 4. Este receptor EGFR se encuentra constitutivamente

expresado en muchos tejidos normales epiteliales y está sobreexpresado en diversos cánceres en humanos, entre ellos el de colon y recto y de cabeza y cuello.

ERBITUX® (cetuximab) recibió la autorización de comercialización el 29 de Junio de 2004, por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para su utilización en combinación con irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal que hubieran fracasado al tratamiento con irinotecán (8).

EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

ESTUDIO BOND

El estudio BOND demostró, confirmando los resultados de los anteriores estudios fase II, que cetuximab tiene actividad clínicamente significativa cuando se administra sólo o en combinación con irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal refractario a irinotecán. El grupo de pacientes que recibió el tratamiento combinado de irinotecán y cetuximab tuvo un tasa de respuestas más alta y un tiempo hasta la progresión más prolongado que el grupo de pacientes que recibió cetuximab en monoterapia, resultados que sugerían que la combinación de irinotecán y cetuximab debía ser la recomendada para aquellos pacientes con cáncer colorrectal refractario a irinotecán.

En el estudio BOND, los pacientes con cáncer colorrectal avanzado cuya enfermedad hubiera progresado durante o dentro de los tres meses tras tratamiento con un régimen de quimioterapia basado en irinotecán eran randomizados a tratamiento con la combinación de cetuximab e irinotecán o a tratamiento con cetuximab en monoterapia. La tasa de respuestas objetivas alcanzada en el grupo de pacientes con tratamiento combinado fue superior (22,9%) a la obtenida en el grupo de pacientes asignados a tratamiento en monoterapia con cetuximab (10,8%).

Del mismo modo, el tiempo medio hasta la progresión fue superior en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (4,1 meses) que en el grupo de pacientes tratados en régimen de monoterapia (1,5 meses). La media de supervivencia global de los pacientes fue 8,6 meses en el grupo de tratamiento combinado con irinotecan y cetuximab frente a los 6,9 meses de los pacientes tratados con cetuximab en monoterapia. El número de tratamientos previos a la inclusión en el estudio, así como el uso previo de oxaliplatino no influyeron en la eficacia del régimen de irinotecan asociado a cetuximab.

En cuanto a la seguridad del tratamiento se refiere, los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con tratamiento combinado, pero la gravedad e incidencia de dichos efectos secundarios, a excepción de la toxicidad cutánea, fue similar a la que habría sido esperable con un tratamiento con irinotecan en monoterapia (9).

El tratamiento con cetuximab en monoterapia también ha demostrado actividad asociada a una toxicidad leve. Estos resultados sugieren que el tratamiento con cetuximab en monoterapia es una alternativa a considerar en aquellos pacientes que no se consideran candidatos a ulterior tratamiento con un régimen basado en irinotecan o que rechazan dicha opción de tratamiento.

HITO DE KRAS

KRAS codifica una proteína G que influye en la cascada de señalización de EGFR. Concretamente, juega un papel crucial en la vía de señalización de RAS/MAPK involucrada en la proliferación celular. Cuando el gen KRAS está mutado, la proteína KRAS se encuentra constitutivamente activa independientemente de que EGFR se encuentre estimulado o no (10). La presencia de mutaciones activadoras de KRAS puede franquear la actividad inhibitoria de cetuximab.

Actualmente, diversos estudios retrospectivos han demostrado ampliamente el alto valor predictivo de las mutaciones de KRAS en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con fármacos dirigidos frente a EGFR.

Un pequeño estudio retrospectivo llevado a cabo por Lievre y cols. con 30 pacientes resistentes a tratamiento con cetuximab e irinotecan demostró que el 40% de los pacientes presentaban mutaciones en KRAS. En este estudio, los pacientes en los que KRAS se encontraba en estado nativo presentaron una tasa de respuestas más alta y una supervivencia más prolongada que los pacientes con tumores KRAS mutado (11).

Shirin Khambata-Ford y cols. realizaron un estudio con el objeto de identificar marcadores asociados a respuesta a tratamiento con cetuximab. En dicho estudio demostraron que la mayoría de los pacientes en los que se lograba el control de la enfermedad tras tratamiento con cetuximab en monoterapia presentaba tumores con KRAS en estado nativo (12).

Un estudio posterior asoció el estado mutacional de KRAS en 113 pacientes con cáncer colorrectal metas-

tásico resistente a tratamiento con irinotecan, tratados con quimioterapia en diversos ensayos clínicos, al beneficio en términos de supervivencia, más pronunciado en aquellos pacientes en los que se obtenía una respuesta radiológica precoz (13). El análisis realizado por Di Fiore y cols. en 59 pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a tratamiento quimioterápico mostró resultados similares tras tratamiento con quimioterapia asociada a cetuximab, con respuestas objetivas en los pacientes con tumores KRAS nativo (14).

La lucha contra el cáncer tomó impulso en 2008 gracias a que medicamentos nuevos combaten los cánceres más difíciles con cierto éxito. Además, se lograron avances tanto en la prevención de la enfermedad como en la identificación de los factores de riesgo. En el área de la medicina personalizada un cribado de los pacientes con el fin de determinar la mejor opción terapéutica ofrecerá mejores resultados y un importante ahorro. El uso de biomarcadores favorece una mayor precisión terapéutica en el campo de la oncología y contribuye al desarrollo de la medicina personalizada, que tanto beneficia a pacientes, como a clínicos y a proveedores sanitarios (15).

El desarrollo clínico de ERBITUX® ha permitido ir avanzando en las indicaciones y líneas de tratamiento de esta patología tumoral, hasta que el 17 de Julio de 2008, se ha ampliado a pacientes con gen KRAS de tipo natural o nativo, en primera línea de cáncer colorrectal en combinación con quimioterapia (16).

En el ensayo CRYSTAL (17-19) aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) en perfusión (599 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 63%.

Se mostro un beneficio a favor de la rama con Cetuximab en cuanto a tasa de respuestas (46,9% vs. 38,7%, $p = 0,0038$) y supervivencia libre de progresión (8,9 meses vs. 8 meses, HR: 0,85, $p = 0,04$), así como una mayor proporción de pacientes sometidos a resección de metástasis con intención radical (6% vs. 2,5% 9,8% vs. 4,5% en la población con metástasis exclusivamente hepáticas). No obstante, tras re-analizar de manera retrospectiva la eficacia en función del estado mutacional de K-ras, se volvió a confirmar que los beneficios asociados de la adición de cetuximab, en este caso a FOLFIRI, se observaban en la población con K-ras nativo, siendo la magnitud de estos beneficios mucho mayor que los comunicados inicialmente, demostrándose un incremento significativo en la tasa de respuestas (57,3% vs. 39,7%, $p < 0,0001$), supervivencia libre de progresión (9,9 meses vs. 8,4 meses $p = 0,0012$), así como supervivencia global (23,5 meses vs. 20 meses, $p = 0,009$) en los pacientes que recibieron FOLFIRI con cetuximab frente a aquellos que únicamente recibieron FOLFIRI (Tabla I).

TABLA I

Variable/estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutante	
	Cetuximab más FOLFIRI (n = 316)	FOLFIRI (n = 350)	Cetuximab más FOLFIRI (n = 214)	FOLFIRI (n = 183)
<i>OS</i>				
Meses, mediana	23,5	20,0	16,2	16,7
(IC 95%)	(21,2; 26,3)	(17,4; 21,7)	(14,9; 17,9)	(14,9; 19,4)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,796 (0,670; 0,946)		1,035 (0,834; 1,284)	
Valor p	0,0093		0,7549	
<i>PFS</i>				
Meses, mediana	9,9	8,4	7,4	7,7
(IC 95%)	(9,0; 11,3)	(7,4; 9,2)	(6,1; 8,0)	(7,3; 9,2)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,696 (0,558; 0,867)		1,171 (0,887; 1,544)	
Valor p	0,0012		0,2648	
<i>ORR</i>				
%	57,3	39,7	31,3	36,1
(IC 95%)	(51,6; 62,8)	(34,6; 45,1)	(25,2; 38,0)	(29,1; 39,4)
Razón de posibilidades (IC 95%)	2,069 (1,515; 2,826)		0,822 (0,544; 1,242)	
Valor p	< 0,0001		0,3475	

En ensayo OPUS (20,21) aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab y oxaliplatino más 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) en perfusión (169 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 57%.

La subpoblación con K-ras nativo se benefició claramente del tratamiento con cetuximab, con tasas de respuesta (57% vs. 34%, p = 0,003) y supervivencia libre de progresión (8,3 meses vs. 7,2 meses, HR: 0,567, p = 0,006) significativamente superiores que las de los pacientes que solo recibieron FOLFOX, y tasas de resección R0 de metástasis también mayores (9,8% frente al 4,1%) (Tabla II).

METAANÁLISIS

El metaanálisis de los resultados de los estudios CRYSTAL y OPUS, de acuerdo con el estado mutacional de KRAS, recientemente presentado por Köne y cols. (22) aporta el mayor grado de evidencia científica para respaldar, en base a los resultados positivos obtenidos, la indicación de cetuximab en la primera línea de tratamiento con quimioterapia estándar para pacientes con CCRm (Tabla III).

TABLA II

Variable/estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutante	
	Cetuximab más FOLFOX (n = 82)	FOLFOX (n = 97)	Cetuximab más FOLFOX (n = 77)	FOLFOX (n = 59)
<i>OS</i>				
Meses, mediana	22,8	18,5	13,4	17,5
(IC 95%)	(19,3; 25,9)	(16,4; 22,6)	(10,5; 17,7)	(14,7; 24,8)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,855 (0,599; 1,219)		1,290 (0,873; 1,906)	
Valor p	0,3854		0,2004	
<i>PFS</i>				
Meses, mediana	8,3	7,2	5,5	8,6
(IC 95%)	(7,2; 12,0)	(5,6; 7,3)	(4,0; 8,0)	(6,5; 9,4)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,567 (0,375; 0,856)		1,720 (1,104; 2,679)	
Valor p	0,0064		0,0153	
<i>ORR</i>				
%	57,3	34,0	33,8	52,5
(IC 95%)	(45,9; 68,2)	(24,7; 44,3)	(23,4; 45,5)	(39,1; 65,7)
Razón de posibilidades (IC 95%)	2,551 (1,380; 4,717)		0,459 (0,228; 0,924)	
Valor p	0,0027		0,0290	

TABLA III

Objetivo	HR*/Odss ratio*	(IC 95%)	p
OS	0,81	(0,69-0,94)	0,0062
PFS	0,66	(0,55-0,80)	< 0,0001
OR	2,16	(1,64-2,86)	< 0,0001

A principios del año 2010 se publicó en la revista *The Lancet* el estudio CELIM en el que se ha analizado la tasa de respuestas y la reseccabilidad de las metástasis hepáticas en pacientes tratados con cetuximab más FOLFOX6 o FOLFIRI, confirmando los resultados de los estudios anteriores. En aquellos pacientes K-ras nativo la tasa de respuestas fue de un 70% frente a K-ras mutado 41% (OR: 3,42, p = 0,080) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en función del esquema de quimioterapia utilizado, con una tasa de reseccabilidad R0 del 34% (23).

EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Desde su aprobación inicial en cáncer colorrectal metastásico, los resultados de los estudios de Cetuximab en Cáncer Escamoso de Cabeza y Cuello (CECC) llevaron a su aprobación en la UE y en los EE.UU. para su

uso en combinación con radioterapia en CECC localmente avanzado (LA) y, más posteriormente, en la UE para su uso en combinación con quimioterapia de primera línea basada en platino CECC recurrente y/o metastásico. Cetuximab es el único fármaco anti-EGFR actualmente aprobado para su uso en el tratamiento del CECC.

El tratamiento del carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello ha evolucionado en los últimos años como consecuencia de un mejor entendimiento de los beneficios potenciales asociados con la modificación de los regímenes de fraccionamiento de la radiación, la administración concomitante de la quimioterapia y la radioterapia (quimiorradioterapia) y la quimioterapia de inducción.

La quimiorradioterapia concomitante es una opción de tratamiento para la enfermedad técnicamente resecable, donde la morbilidad funcional excluye la utilización de la cirugía. La quimioterapia de inducción seguida de radioterapia también se puede utilizar en este entorno, y ha sido validada para la preservación de la laringe.

La quimiorradioterapia concurrente es un enfoque de tratamiento estándar para pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable con buen performance status. Sin embargo, la carga de toxicidad adicional de la quimioterapia, tanto en la quimiorradioterapia concurrente como con la quimioterapia de inducción puede tener implicaciones para el cumplimiento del tratamiento e impedir la administración del tratamiento programado.

El anticuerpo monoclonal IgG1, cetuximab, dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha demostrado importantes beneficios clínicos en el tratamiento del CECC localmente avanzado y recurrente/metastásico.

En el 2006, los resultados del ensayo fase III, multinacional, Bonner demostraron que la adición de cetuximab a la radioterapia mejoraba significativamente el control locorregional, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la radioterapia sola en pacientes con CECC LA de orofaringe, hipofaringe o laringe, observándose además un aumento de 10 puntos porcentuales en el estimado de las tasas de supervivencia a los 3 años con cetuximab (55,0% versus 45,0%) (24).

En el estudio Bonner los pacientes fueron aleatorizados para recibir radioterapia sola (213 pacientes) o en combinación con cetuximab (211 pacientes). Se iniciaba el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y se administraban 400 mg/m² seguido por dosis semanales de 250 mg/m². Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la tabla IV.

Es importante destacar que la gran mayoría de los pacientes (90%) en el ensayo Bonner fueron capaces de recibir todas las dosis previstas de cetuximab.

Además, el cetuximab no interfirió con la administración de la dosis de radioterapia y el calendario, y cumplimiento de la radioterapia fue similar entre los grupos de tratamiento (24). En el año 2007, un análisis de la calidad de vida del estudio Bonner reporta que los

TABLA IV

Variable/estadístico	Radioterapia más cetuximab	Radioterapia sola
n	211	213
<i>Control locorregional</i>		
Meses, mediana (IC 95%)	24,4 (15,7; 45,1)	14,9 (11,8; 19,9)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,68 (0,52; 0,89)	
Valor p	0,005	
<i>OS</i>		
Meses, mediana (IC 95%)	49,0 (32,8; 62,6+)	29,3 (20,6; 42,8)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,74 (0,56; 0,97)	
Valor p	0,032	

IC = intervalo de confianza; OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global. El signo + denota que al finalizar el ensayo no se había alcanzado el límite superior.

beneficios de cetuximab en la eficacia se alcanzaron sin comprometer los parámetros de calidad de vida, rol emocional, funcionamiento físico y estado general de salud (25).

En 2008 se publicaron los resultados del ensayo pivotal fase III EXTREME, teniendo un marcado impacto en el enfoque y la elección del tratamiento en primera línea del CECC recurrente y/o metastásico (R/M). En este ensayo, 442 pacientes con CECC R/M no tratados previamente, recibieron hasta seis ciclos de platino (cisplatino 100 mg/m², día 1 o carboplatino AUC 5, día 1) más 5-FU (1.000 mg/m²/día durante 4 días) cada 3 semanas, con o sin cetuximab (400 mg/m² dosis inicial seguida de dosis semanales de 250 mg/m²) (26).

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la quimioterapia previa y el estado de Karnofsky (KPS). El criterio de valoración principal del ensayo fue el tiempo de supervivencia global. Los pacientes que recibieron cetuximab más quimioterapia basada en platino tuvieron una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y del riesgo de muerte, y también de manera significativa, una mayor probabilidad de lograr una respuesta tumoral que aquellos pacientes que recibieron quimioterapia sola. Es importante señalar que estos resultados no sólo fueron estadísticamente significativos sino también clínicamente relevantes, como lo ilustra la magnitud de las diferencias entre los brazos de tratamiento. La adición de cetuximab a quimioterapia basada en platino aumentó la mediana de supervivencia global en un 36% (7,4 a 10,1 meses), la mediana de SLP en un 70% (de 3,3 a 5,6 meses) y la respuesta y la tasa de control de la enfermedad en un 80 y un 35%, respectivamente (Tabla V) (26).

Estos resultados son notables, dado que hasta la publicación del ensayo EXTREME, no se habían alcanzado beneficios estadísticamente significativos en supervivencia en ningún estudio randomizado con respecto al tratamiento basado en platino solo. En este contexto, el incremento de 2,7 meses en el tiempo de supervivencia global demostró que el tratamiento combinado con cetuximab puede ser considerado como un gran avance en el tratamiento (26).

TABLA V

Variable/estadístico	Radioterapia más cetuximab	Radioterapia sola
n	222	220
<i>OS</i>		
Meses, mediana (IC 95%)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,797 (0,644; 0,986)	
Valor p	0,0362	
<i>PFS</i>		
Meses, mediana (IC 95%)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,538 (0,431; 0,672)	
Valor p	< 0,0001	
<i>ORR</i>		
Meses, mediana (IC 95%)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
Valor p	0,0001	

IC = intervalo de confianza; CTX = quimioterapia basada en platino; ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva; OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global. PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia sin progresión.

Al igual que con la supervivencia global, los beneficios de cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en la SLP son evidentes en casi todos los subgrupos investigados. Además de la prolongación de la supervivencia, El control de síntomas ocupa un lugar destacado entre lo que un paciente espera obtener de su tratamiento. La casi duplicación de la tasa de respuesta alcanzada en el estudio EXTREME (de 20 a 36%) con el tratamiento basado en cetuximab indica una mayor probabilidad de control de los síntomas con este régimen en comparación con la quimioterapia sola (26,27).

En el año 2009 la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) incluye a cetuximab en sus guías de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, otorgando el mayor nivel de evidencia y grado de recomendación [I, A] al uso de cetuximab en combinación con radioterapia tras demostrar una mayor tasa de respuesta, enfermedad libre de progresión y mayor supervivencia global en comparación con radioterapia sola (28).

Asimismo ante la evidencia clínica del estudio EXTREME se demuestra que la combinación de cetuximab y quimioterapia basada en platino es el régimen de tratamiento más activo actualmente disponible para el tratamiento en primera línea del CECC recurrente y/o metastásico apoyando firmemente el uso de este régimen como un enfoque de tratamiento estándar en este ámbito (27,28).

La fuerza de los datos del estudio EXTREME se refleja también en esta actualización de las recomendaciones clínicas para el tratamiento del CECC recurrente y/o metastásico de la ESMO. Otorgándole también el máximo nivel de evidencia clínica (I) y el más alto grado de recomendación (A) a los datos que

demuestran el beneficio de añadir cetuximab a platino/5-FU frente a platino/5-FU solo. Siendo además, el cetuximab más platino/5-FU el único régimen de combinación en este ámbito en obtener esta clasificación (27,28).

También durante el año 2009, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), otorga un reconocimiento especial al valor de cetuximab en el tratamiento del CECC R/M incluyéndolo como uno de los mayores avances de investigación en el tratamiento y prevención del cáncer del año 2009, mencionando:

“La capacidad de mejorar la supervivencia general con quimioterapia sido difícil de alcanzar en los últimos 30 años en varios ensayos aleatorizados que comparaban diferentes regímenes de quimioterapia. Así pues, el resultado de este estudio es de particular notoriedad y está cambiando clínica la práctica” (29).

El efecto de cetuximab en la calidad de vida se ha investigado tanto en la enfermedad recurrente y/o metastásica, como en la enfermedad localmente avanzada, utilizando escalas de calidad de vida validadas y multidimensionadas, el cuestionario de Calidad de Vida (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Módulo Específico de cáncer de Cabeza y cuello (H&N35) para evaluar la calidad de vida.

En 2010, se publica un análisis de calidad de vida de los datos del estudio EXTREME en CECC R/M, que indicó que la adición de cetuximab a la quimioterapia basada en platino no tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Se utilizó una escala de funcionamiento social para entender la implicación del efecto de la erupción cutánea acneiforme en la calidad de vida y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones de la escala. No sólo el tratamiento con cetuximab más quimioterapia basada en platino proporciona una mejoría estadísticamente y clínicamente significativas en la supervivencia global, SLP, tasa de respuesta y control de la enfermedad en comparación con la quimioterapia sola, y lo hace sin afectar negativamente a la calidad de vida (30).

En 2010, un seguimiento del ensayo Bonner demostró que el beneficio en la supervivencia asociado con cetuximab se mantuvo a largo plazo. A los 5 años, todavía había una diferencia en la tasa de supervivencia global de nueve puntos porcentuales para cetuximab más radioterapia en comparación con radioterapia sola (45,6% vs. 36,4%). Además, para los pacientes tratados con cetuximab, el riesgo de muerte fue significativamente menor en aquellos pacientes que desarrollaron una erupción acneiforme de grado 2 o superior que en aquellos con una erupción grado 1 o sin erupción cutánea (HR = 0,49, 0,34-0,72, p = 0,002) (31,32).

Cetuximab ha traído una nueva dimensión al tratamiento del CCRm y del CECC. La adición de cetuximab a los estándares de tratamiento ha producido importantes beneficios estadística y clínicamente significativos en términos de prolongación de la supervivencia y mejoría de la respuesta tumoral, en comparación con el enfoque tradicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawamoto T, Sato JD, Le A, Polikoff J, et al. Growth stimulation of A431 cells by EGF: identification of high affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 1337-41.
2. Sato JD, Kawamoto T, Le AD, et al. Biological effect in vitro of monoclonal antibodies to human EGF receptors. *Mol Biol Med.* 1983; 1: 511-29.
3. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem.* 1984; 259: 7755-60.
4. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res.* 1995; 1: 1311-8.
5. Humblet Y. Cetuximab: an IgG1 monoclonal antibody for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing tumors. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1621-33.
6. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94: 1593-611.
7. Fan Z, Lu Y, Wu, X, et al. Antibody-induced epidermal growth factor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells. *J Biol Chem.* 1994; 269: 27595-602.
8. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404en8.pdf>.
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 337-45.
10. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 459-65.
11. Lièvre A, Bachelot J. B, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 3992-5.
12. Khambata-Ford S, Garrett C. R, Meropol N. J, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3230-7.
13. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol.* 2008; 19: 508-15.
14. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer.* 2007; 96: 1166-9.
15. Winer E, et al. *J Clin Oncol* 2009; 812-26.
16. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404en8.pdf>.
17. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1408-1.
18. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. 2010 ASCO Annual Meeting, abstract 3570.
19. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Cascinu S, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS AND BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancer Symposium 2010. Proceedings of ASCO GI 2010. 2010. Abstract 281.
20. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de BF, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663-71.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Schuch G, Zobel A, et al. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: updated data from the OPUS study. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancer Symposium 2010. Proceedings of ASCO GI 2010. 2010. Abstract 428.
22. Köhne CH, Rougier P, Stroh C, et al. Cetuximab with chemotherapy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointst.* 2010: abstr.
23. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38-47.
24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
25. Curran D, Giralt J, Harari PM et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2191-7.
26. 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.
27. Bernier J. Cetuximab: a standard approach to the first-line treatment of recurrent and/or metastatic and locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology Reviews.* 2009; 3: 247-56.
28. Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 121-2.
29. Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J et al. Clinical cancer advances 2009 major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6052-69.
30. Mesía R, Rivera F, Kawecki A, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010; 21(10): 1967-73.
31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-8.
32. Bourhis J, Lefebvre JL, Vermorken JB. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer.* 2010; 46(11): 1979-89.

Necesidad de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente oncológico

F. BARÓN

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

El dolor no es el único síntoma que presenta el paciente oncológico (generalmente presenta 3 o más síntomas simultáneos), pero es uno de los síntomas más frecuentes (30% en etapas iniciales y hasta un 80% en enfermedad avanzada).

Los cambios más importantes en relación con el manejo del dolor oncológico, se han dado como resultado de la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud, durante las dos últimas décadas.

Siempre debe de asumirse que la queja de dolor en los pacientes oncológicos tiene una base orgánica, es decir, que existe una lesión física que contribuye a la sensación dolorosa. El dolor puramente psicógeno en los pacientes oncológicos es muy poco frecuente. Pero el dolor en el enfermo con cáncer adquiere un significado especial. A los temores que suele generar la confirmación del diagnóstico de cáncer se añade el temor anticipado al dolor, con frecuencia asociado al temor a la muerte (desmoralizante y ansiógeno en sí mismo).

Produce cambios profundos en el estado emocional y en el comportamiento de quien lo padece, cambios que aumentan el sufrimiento del paciente y de su familia (Ginés Llorca, Ramón Ginés, Jesús Llorca Díez).

El dolor para el paciente oncológico significa mal pronóstico o muerte próxima, disminución de la autonomía y desafío a la dignidad y en muchas ocasiones el dolor es infracomunicado por el temor del propio paciente.

Desde hace unos cuarenta años, con la introducción del modelo biopsicosocial, han tomado fuerza otros elementos no biológicos como referentes de la atención médica, incluyendo la percepción individual de la calidad de vida y la subjetividad del paciente respecto a la evolución de su condición patológica.

Los códigos éticos que determinan el marco para la actuación profesional de quienes están a cargo del cuidado de la población incluyen referencias específicas acerca de la obligación de "aliviar el dolor y el sufrimiento" (Asociación Médica Americana, Asociación Americana de Enfermeras).

En el momento actual la Oncología se desarrolla desde la investigación básica a la clínica con el objetivo de atender de modo integral del paciente oncológico en cualquier etapa de la enfermedad neoplásica intentando obtener el máximo control de la misma promoviendo la mejor calidad de vida del paciente, su dignidad y autonomía.

En este contexto los oncólogos usamos el concepto clínico de dolor (lo que el paciente siente que le daña) y el concepto de dolor total (o suma de componentes físicos, psicológicos, espirituales, culturales y sociales).

Disponemos de mejores conocimientos de la fisiopatología del dolor, nuevas moléculas que aumentan el armamentario analgésico y mayor concienciación de la importancia del control del dolor oncológico. Las Guías clínicas en Oncología incluyen en los cuidados y soporte del enfermo oncológico recomendaciones claras del control intensivo del dolor con evaluaciones periódicas y ajustes de dosis adecuados.

El adecuado control del dolor y su correcto tratamiento son un objetivo en sí mismo en la actividad de los Servicios de Oncología.

DOLORES DIFÍCILES

Se consideran los que presentan alivio insuficiente tras una semana de tratamiento adecuado según la escala de la OMS y los de tipo irruptivo-incidental (Mercedante).

Para Bruera hay dos factores de mal pronóstico en el control del dolor: dolor neuropático o mixto (neuropático y nociceptivo) y estrés emocional-tolerancia de opioides-consumo de drogas.

PRONÓSTICO DEL DOLOR

Podemos utilizar la escala de *Edmonton staging system* que establece dos estadios del dolor con valor pro-

nostico (Bruera et al: "A prospective multicenter assessment of the Edmonton Staging System for cancer pain". J Pain Symptom Manage, 1995; 10: 348-55).

ESTADIO I	ESTADIO II
Dolor visceral, óseo o de partes blandas	Dolor neuropático, mixto o de causa desconocida
Dolor no incidental	Dolor incidental
No existencia de distrés emocional	Existencia de distrés emocional
Escala lenta de opioides	Incremento rápido de la dosis de opioides
No antecedentes de enolismo y/o drogas	Antecedentes de enolismo y/o drogas
(93% de control del dolor)	(56% de control del dolor)

El punto de vista de la Oncología respecto al dolor irruptivo comparte el cambio de actitud de la especialidad respecto al dolor.

Considerando el dolor irruptivo como exacerbación severa del dolor basal moderado en realidad consideramos el dolor irruptivo como un grupo heterogéneo de situaciones clínicas.

DEFINICION DE DOLOR IRRUPTIVO

"Un chispazo de dolor severo, repentino y temporal que se produce incluso con un tratamiento analgésico de fondo. El dolor irruptivo puede llegar espontáneamente o relacionado con una actividad concreta".

National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms, Accessed online on January 2010: <http://nci.nih.gov/dictionary/?CdrID=45612>

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En el estudio inicial de Portenoy la prevalencia en una serie de 70 pacientes con cáncer y dolor es de 65% (41/70 pacientes) (Pain, 1990; 41: 273-82).

Más recientemente en el año 2009 Harris realiza una encuesta entre adultos que tenían un cáncer diagnosticado de diferentes tipos: cáncer de mama (36%), cáncer de próstata (9%), cáncer colorectal (9%), cáncer de piel no melanoma (7%) y cáncer óseo (7%).

La muestra total fue de 545 pacientes.

Resultados:

- 96% lo experimentan al menos una vez al mes.
- 71 % lo experimentan al menos una vez a la semana.
- 22% varias veces al día.
- 74% de los pacientes sucede de forma inesperada y sin aviso previo.

Intensidad del dolor irruptivo por cáncer:

- 53% sitúa la intensidad de su dolor entre el 8 y el 10 (EVA).
- 13 % situaron su dolor irruptivo en 9.
- 11% llegaron a situar la intensidad en 10.

Las consecuencias socioeconómicas del dolor irruptivo fueron importantes en un 67% de pacientes.

Fuente: Breakthrough Pain Survey, executive summary, Harris Interactive Inc., Dec. 14, 2009; released by the American Pain Foundation Feb. 4, 2009.

CARACTERÍSTICAS

- Intensidad: moderada a intensa.
- Inicio rápido: 3-5 minutos.
- Duración corta: 15-30 minutos.
- Frecuencia: 1- 4 episodios por día.

TIPOS DE DOLOR IRRUPTIVO

Se divide en:

1. *Dolor incidental predecible (movimiento, actividad, etc.).*

2. *Dolor incidental NO predecible (distensión de vísceras huecas. Isquemia. Tos, espasmos vesicales, etc.*

3. *Dolor idiopático: independiente de estímulo.*

Es frecuente en la práctica oncológica el dolor incidental secundario a tratamientos citotóxicos (los taxanos producen dolor osteomuscular en un 60% de casos) y las citoquinas (en un 15% de casos). La prevención de estas toxicidades es el mejor tratamiento del dolor irruptivo en estos casos.

DIAGNÓSTICO

Se realizará como en los demás tipos de dolor haciendo especial mención a:

1. Tipo de dolor irruptivo.
2. Número de episodios/día.
3. Forma de inicio.
4. Intensidad y duración de los episodios.
5. Localización e irradiación.
6. Presencia de factores precipitantes/aliviadores.
7. Síntomas asociados.
8. Respuesta al tratamiento.
9. Interferencia con la vida diaria.

TRATAMIENTO

Antes de decidir la estrategia de control del dolor irruptivo debemos considerar si:

1. El tratamiento opioide utilizado en el control del dolor basal es adecuado.
2. Los episodios frecuentes de dolor irruptivo indican un tratamiento inadecuado del dolor persistente.
3. Cuando un paciente experimenta más de cuatro episodios diarios de dolor irruptivo, es necesario reevaluar de nuevo la causa del dolor.
4. Excluir el fallo al final de la dosis.
5. Riesgo de abuso a opioides.
6. El subtipo de dolor irruptivo.
7. La farmacología del tratamiento.

8. La capacidad clínica para estructurar y monitorizar programas.

9. También está justificado un nuevo abordaje del tratamiento del dolor de base.

10. Optimizar tratamiento no farmacológico.

Objetivos del tratamiento:

1. Tratamiento coadyuvante.
2. Optimización del dolor basal.
3. Tratamiento específico del dolor irruptivo.

El tratamiento específico del dolor irruptivo se basa en el uso de fármacos que reproduzcan las características clínicas del DI, es decir Inicio de acción rápido, cor-

ta duración del efecto analgésico y si es posible de administración oral.

Ello se consigue con las *formulaciones de fentanilo* que son más *lipofílicas para una administración oral*, paso rápido de las barreras celulares, incluida la barrera hematoencefálica y amplia distribución en los tejidos y rápido inicio de acción.

El tratamiento con los fentanilos orales (bucal y sublingual) se rige por los mismos principios que el tratamiento con el resto de opioides: titulación → mantenimiento → ajuste de dosis.

El adecuado tratamiento del dolor irruptivo con las nuevas formulaciones de fentanilo es un reto y una obligación en la atención del paciente oncológico.

Effentora®: una alternativa eficaz y segura para tratar el dolor oncológico

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca

DOLOR IRRUPTIVO EN EL PACIENTE CON CÁNCER: DEFINICIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

El Dolor es un síntoma frecuente y distorsiona de manera muy significativa la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Se estima que, en algún momento de la evolución de la enfermedad, hasta el 90% de los pacientes van a presentar dolor (1). El dolor irruptivo constituye una exacerbación transitoria del dolor que a menudo ocurre sobre la base de un dolor crónico de base, relativamente estable y frecuentemente controlado. Habitualmente el dolor irruptivo tiene una presentación brusca, de corta duración y es, frecuentemente, impredecible (2). Pese a estos rasgos definitorios claros y sencillos, existen múltiples definiciones del concepto de dolor irruptivo, haciendo de este una entidad heterogénea incluso en los criterios de inclusión y exclusión empleados en los ensayos clínicos, y por este motivo, su verdadera prevalencia no es bien conocida, aunque es claramente un problema frecuente y relevante en los pacientes oncológicos (3).

DEFINICIÓN DE DOLOR IRRUPTIVO

La definición clásica de dolor irruptivo es la originalmente propuesta por Portenoy y Hagen, quienes lo definen como un “incremento transitorio del dolor por cáncer en un paciente que tiene dolor persistente y estable tratado con opiodes” (2). Sin embargo, la utilidad clínica de esta definición ha sido frecuentemente cuestionada. No considera, por ejemplo, las características de rápida instauración y la relativamente corta duración de los episodios, y puede incluir bajo esa ambigua definición los episodios debidos a una inadecuada eficacia del tratamiento mantenido con opiodes, cuando se emplean a intervalos subóptimos, por dolor de final de dosis. Por ello, diferentes grupos han propuesto otras definiciones que estandaricen la descripción y faciliten el abordaje terapéutico del dolor irruptivo.

Así, el Grupo de Trabajo de la European Association for Palliative Care ha propuesto una estricta definición: “un dolor transitorio, intenso o insoportable, de segundos a horas de duración que se superpone al dolor basal controlado en intensidad moderada o buena con tratamiento con opiodes” (4). La definición temporal –una relativamente corta duración y la rápida instauración– son de especial interés a la hora de definir las estrategias terapéuticas. Recientemente, un panel de expertos de la Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland han propuesto la siguiente definición: “una exacerbación transitoria del dolor que ocurre bien de manera espontánea o en relación a un desencadenante predecible o impredecible pese a un relativamente estable y adecuadamente controlado dolor basal” (5). En este caso se remarca no solo el carácter transitorio e impredecible sino también el adecuado uso de analgésicos basales que permite diferenciar al dolor irruptivo del desencadenado por el final de dosis. Finalmente, entre otras muchas definiciones de diferentes grupos de trabajo, cabe destacar la del grupo de trabajo de la International Association for the study of Pain (IASP) que definen el dolor irruptivo como “un incremento transitorio del dolor que ocurre sobre un dolor basal relativamente bien controlado” (6).

PREVALENCIA DEL DOLOR IRRUPTIVO

Como es lógico, la existencia de múltiples definiciones hace que la prevalencia del dolor irruptivo sea muy variable según la fuente consultada. En esta heterogeneidad influye del mismo modo las características de los pacientes evaluados –hospitalizados, ambulatorios, unidades de cuidados paliativos, etc.–. Así, la prevalencia de esta entidad clínica varía entre el 19 y 95% de los pacientes con cáncer en diferentes estudios (6-8). Sin embargo, pese a esta variabilidad, es indudable que el dolor irruptivo constituye un problema complejo con un impacto multidimensional, sobre el bienestar físico y

psicológico, del paciente, y que genera un importante consumo de recursos sanitarios.

EVALUACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO

Al igual que en el caso del dolor crónico oncológico, diversas guías clínicas recientemente actualizadas recomiendan la evaluación del dolor irruptivo como paso previo necesario para un correcto abordaje terapéutico (5,9). Los objetivos de una correcta evaluación son determinar la etiología y fisiopatología del dolor y los factores que indiquen o contraindiquen un tratamiento específico, de cara a individualizar las medidas terapéuticas.

Son necesarios una adecuada y detallada historia clínica y un completo examen físico; siendo de especial relevancia e interés la medida de la intensidad y duración de los episodios de dolor, los factores desencadenantes, exacerbantes y aquellos que causan alivio del mismo y la respuesta previa a analgésicos u otras intervenciones.

Aunque se han empleado numerosas herramientas para la evaluación y medida del dolor irruptivo, ninguna de ellas ha sido adecuadamente validada para su uso en práctica clínica. Las guías británicas recomiendan que, el dolor debe reevaluarse periódicamente, para determinar la eficacia y tolerancia de cualquier intervención. Una reevaluación inadecuada o ausente puede llevar en la continuación de tratamientos inefectivos o inapropiados. Los cuestionarios más empleados son el "Breakthrough Pain Questionnaire" (2,10); y en el caso de ensayos clínicos, el cuestionario más empleado y validado solo con fines de investigación es el "Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool" (11).

De manera inicial, es de utilidad utilizar un algoritmo que, basándose en los criterios propuestos por Portenoy et al, permita confirmar que nos encontramos ante un paciente con dolor irruptivo (de manera muy resumida se trata de un paciente con dolor basal crónico, con adecuado control de base –intensidad nula o leve-, y con episodios de exacerbación transitoria) (2,12), para posteriormente evaluar de manera más exhaustiva en base a lo extraído de la anamnesis y exploración física (o de cuestionarios específicos) las características relativas a desencadenantes, tiempo de evolución, etc.

PAPEL DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

De manera tradicional, las directrices de la OMS aconsejan el uso de opioides de tercer escalón de analgesia para el tratamiento del dolor moderado e intenso. Por definición, el dolor irruptivo (además de su inicio brusco y su duración limitada) posee una elevada intensidad, por lo que los opioides se posicionan como un elemento esencial en el control de los episodios de dolor irruptivo (13). Sin embargo, en base a la compleja naturaleza del mismo es frecuente la necesidad de incorporar otros fármacos e intervenciones no farmacológicas. Diversos estudios publicados sitúan los porcentajes de alivio del dolor irruptivo con opioides en hasta un 60%,

y combinando estos con otras estrategias el control analgésico puede llegar hasta el 90% de los casos (13).

El dolor irruptivo posee, como se ha remarcado previamente, un inicio rápido y una corta duración por lo que *el opioide ideal para su tratamiento no solo ha de proporcionar una analgesia suficiente y ser sencillo de administrar sino que debería también poseer un tiempo lo más corto posible entre su administración y la consecución de concentraciones plasmáticas con efecto terapéutico y, finalmente un tiempo de acción relativamente corto, además de poseer escasos efectos adversos*. Las propiedades farmacocinéticas son por tanto un importante factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar el mejor fármaco para el tratamiento del dolor irruptivo.

Claramente, los opioides administrados por vía parenteral (subcutánea, endovenosa o espinal) pueden cumplir todos los requerimientos anteriormente expuestos, sin embargo, la vía parenteral no es la más apropiada para el tratamiento cotidiano de los episodios de dolor irruptivo en los pacientes ambulatorios; de modo que la administración de formulaciones por vía oral constituye la alternativa más razonable.

Los factores que influyen en la biodisponibilidad y farmacocinética de los opioides orales son numerosos, incluyendo su peso molecular, liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, grado de ionización, etc. Así, por ejemplo, el fentanilo, altamente lipofílico es ionizado de forma importante a pH fisiológico y rápidamente absorbido, a diferencia de la morfina, hidrofílica y más lentamente absorbida (14).

Estas diferencias farmacocinéticas se corresponden con el diferente perfil clínico de los diversos opioides considerados. Así, el efecto de los fármacos de absorción más lenta como la morfina, oxycodona e hidromorfona comienza a ser evidente a partir de los 30-40 minutos de la administración oral y persiste durante 3-6 horas después, mientras que las formulaciones transmucosa de fentanilo tienen un inicio de su efecto analgésico tan solo 5-10 minutos después de su administración y este se mantiene únicamente durante 30-60 minutos (13, 15). Además de lo expuesto anteriormente es igualmente relevante la biodisponibilidad de las diferentes formulaciones. La biodisponibilidad de la morfina administrada por vía oral es baja y presenta una gran variabilidad, como consecuencia especialmente de su primer paso hepático. Por este motivo la atención se ha centrado en el desarrollo de formulaciones que puedan absorberse por vía transmucosa, bien a nivel de la cavidad oral o nasal. En ambos casos se garantiza una gran vascularización que favorece una rápida absorción a la vez que se evita el primer paso hepático (13).

FENTANILO TRANSMUCOSA COMO TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

El fentanilo, tiene un papel bien establecido en el tratamiento del dolor en el paciente con cáncer (16), pero su biodisponibilidad tras la administración por vía oral es baja (aproximadamente del 30%) debido al primer paso hepático y en la pared intestinal (17). Para superar

esta limitación y poder desarrollar su uso como opioide de acción rápida en el tratamiento del dolor irruptivo, se desarrolló una forma de administración por vía transmucosa oral (citrato de fentanilo oral transmucosa: CFOT); siendo la primera formulación diseñada específicamente para el tratamiento del dolor irruptivo.

Los primeros estudios en voluntarios sanos mostraron una biodisponibilidad de aproximadamente un 50% (17). Sin embargo, solo una fracción de la dosis total administrada es realmente absorbida por vía oral (algo menos de un 25%) en unos 15 minutos, y un 25% adicional se absorbe por vía gastrointestinal tras ser ingerido (18).

Pese a estas limitaciones, el CFOT se ha mostrado como una estrategia eficaz en el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente con cáncer, siendo además superior a la morfina de liberación rápida administrada por vía oral (19-21). En un ensayo comparativo en 134 pacientes ambulatorios, CFOT indujo una mejoría significativa en el control del dolor irruptivo, comparado con morfina de liberación rápida por vía oral a los 15 minutos de la administración (21).

Cuando se compara el tiempo hasta una mejoría significativa del dolor en pacientes tratados con CFOT frente al resto de opiodes de liberación inmediata por vía oral (oxicodona, morfina, hidromorfona o metadona), el CFOT ofrece un tiempo significativamente inferior al resto (22).

Recientemente un nuevo Comprimido Bucal de Fentanilo (FBT: Effentora®) utilizando tecnología OraVescent® ha sido desarrollada para conseguir una rápida absorción a través de la mucosa oral. Con esta formulación, casi el 50% del fentanilo es realmente absorbido en la mucosa oral y un 17% adicional lo hace a través del intestino, proporcionando una biodisponibilidad total del 67% y un inicio del efecto analgésico más corto (aproximadamente 10 minutos) (18,23).

EFFENTORA®: TECNOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Como se ha comentado, Effentora® es un nuevo comprimido de administración transmucosa por vía oral (el comprimido se sitúa entre el maxilar superior y la encía, por encima de un molar) desarrollado con tecnología OraVescent®, que alcanza una elevada biodisponibilidad y una rápida absorción, lo que conlleva un alivio rápido y mantenido durante los episodios de dolor irruptivo. A continuación se revisan sus principales características farmacológicas.

LA TECNOLOGÍA ORAVESCENT®

La tecnología OraVescent® permite mejorar la disolución y absorción del fentanilo y minimiza el efecto de primer paso metabólico (24). El comprimido contiene ácido cítrico, bicarbonato sódico, carbonato sódico y citrato de fentanilo. Cuando el comprimido es expuesto a la saliva, el ácido cítrico y el bicarbonato reaccionan formando ácido carbónico, lo que disminuye el pH local

e incrementa la disolución del fentanilo y la absorción de fentanilo ionizado. Posteriormente el ácido carbónico se disocia en agua y dióxido de carbono, lo que eleva el pH y favorece la absorción del fentanilo no ionizado (24). *In vivo*, el fentanilo no ionizado tiende a asociarse con moléculas lipofílicas más que a permanecer en solución acuosa. El incremento del pH anteriormente mencionado actúa a modo de bomba que conduce al fentanilo a través de la mucosa bucal.

ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD DE EFFENTORA®

Un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos evaluó la farmacocinética de fentanilo transmucosa en tres formulaciones: comprimidos con tecnología OraVescent®, comprimidos sin la mencionada tecnología y CFOT (24,). El pico plasmático (Cmax) fue significativamente superior para Effentora® ($p < 0,001$), así como la mediana de concentración plasmática (AUC; $p < 0,01$). Del mismo modo, la media de tiempo hasta alcanzar el pico plasmático (tmax) fue significativamente más corta comparada con las otras formulaciones ($p < 0,003$). Por tanto, de forma global, los comprimidos de citrato de fentanilo con tecnología OraVescent® produjeron una absorción más rápida y más completa que las formulaciones no efervescentes.

Un segundo estudio, también llevado a cabo en voluntarios sanos, comparó la biodisponibilidad absoluta y relativa de Effentora® y CFOT. El hallazgo más relevante de este estudio fueron las diferencias en la biodisponibilidad entre ambas presentaciones (65% vs. 47%) atribuido a una mayor proporción de fentanilo absorbido en la mucosa bucal (48% vs. 22% respectivamente).

En otro orden de cosas, los incrementos de dosis (100, 200, 400 y 800 microg) presentan correlaciones prácticamente lineales en los parámetros farmacocinéticos, por lo que el incremento de dosis proporciona exposiciones al fármaco predecibles (26).

EXPOSICIÓN SISTÉMICA TEMPRANA DE EFFENTORA®

Debido a las mencionadas diferencias en la biodisponibilidad absoluta y la proporción de fármaco que se absorbe por vía transmucosa oral, la exposición sistémica temprana es marcadamente superior con Effentora® comparado con CFOT. Las concentraciones plasmáticas de Effentora® alcanzan el 80% del pico plasmático (Cmax) en los primeros 25 minutos tras la administración (18). En ensayos clínicos, comparando con placebo, este efecto temprano se traduce en un efecto analgésico percibido tan solo 10 minutos después de la administración del fármaco (23).

INFLUENCIA DEL TIEMPO DE DISOLUCIÓN DEL COMPRIMIDO Y DE LA MUCOSITIS EN LA FARMACOCINÉTICA DE EFFENTORA®

El tiempo que tarda el comprimido de Effentora® en disolverse por completo es muy variable entre indivi-

duos. El hecho de que la completa disolución del comprimido tenga repercusión en el efecto analgésico del fármaco ha sido evaluado en dos ensayos randomizados de farmacocinética con crossover en el que voluntarios sanos recibieron dosis de 200 a 1.300 microg, con tiempos de disolución que variaron de 14 a 25 minutos. No existieron diferencias en los parámetros farmacocinéticos en relación con estos tiempos (27).

Por otra parte, considerando que la mucositis es una complicación frecuente de los tratamientos oncológicos, es de interés conocer si la presencia de mucositis influye en la farmacocinética de esta presentación de fentanilo transmucosa. En un pequeño estudio en pacientes con cáncer y mucositis que recibieron dosis de 200 microg de Effentora®, los parámetros farmacocinéticos fueron similares en pacientes con y sin mucositis (28).

EFFENTORA®: DESARROLLO CLÍNICO

El desarrollo clínico de Effentora® como tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer se basa esencialmente en tres ensayos principales:

- Dos ensayos randomizados, doble ciego, frente a placebo, de eficacia a corto plazo (23,29).
- Un ensayo, abierto, de seguridad a largo plazo (30).

ESTUDIOS DE EFICACIA A CORTO PLAZO CON EFFENTORA®

Como se ha mencionado, se llevaron a cabo dos ensayos multicéntricos, randomizados, doble ciego, comparando el fármaco frente a placebo, con crossover (23,29). Ambos ensayos contaban con un diseño similar, consistente en una fase inicial de titulación seguida de una fase de diseño doble ciego controlada frente a placebo. Durante la fase de titulación, a los pacientes se les proporcionaban comprimidos de 100, 200, 400 y 800 microg y se les entrenaba para titular la dosis hasta un nivel efectivo (definido como la dosis con la cual dos episodios consecutivos de dolor irruptivo eran controlados dentro de los primeros 30 minutos tras la toma). Los pacientes que no obtuvieron un adecuado control analgésico con la dosis de 800 microg o que experimentaban acontecimientos adversos inaceptables eran excluidos del estudio. El resto de los pacientes eran incluidos en la segunda fase de diseño doble ciego, en la cual durante 21 días recibían una secuencia específica de comprimidos con fentanilo o placebo para tratar los episodios de dolor irruptivo.

Los dos ensayos difieren en la manera de medir el tiempo de alivio del dolor irruptivo. En el estudio llevado a cabo por Portenoy et al, la eficacia fue medida en base a la intensidad del cada 15 minutos, durante una hora (29); mientras que en el trabajo de Slatkin et al, la eficacia fue medida a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos tras la administración (23).

La intensidad del dolor fue registrada en una escala de 0 a 10 y el alivio del dolor irruptivo clasificado de 0 a 4 (0 = ausencia de alivio; 4 = alivio completo).

En total, considerando los dos estudios, fueron incluidos 248 pacientes, de los cuales pasaron a la fase doble ciego 164 pacientes y completaron el estudio 143. Los pacientes recibían como tratamiento del dolor crónico basal diversos opioides (morfina oral, fentanilo TTS u oxycodona, especialmente). La mayoría de los pacientes en ambos estudios titularon en dosis de 400 microg o superiores (la dosis de 100 microg fue empleada con éxito entre un 6% y 10% de los pacientes, mientras que entre el 20% y 24% titularon adecuadamente con 800 microg (23,29).

En el estudio de Portenoy et al, la administración de Effentora® se mostró eficaz en el control de los episodios de dolor irruptivo (mediana de la suma de las diferencias en intensidad del dolor –SPID–) de 3,0 vs. 1,8 ($p < 0,0001$). La mediana de puntuación para dolor antes de la fase doble ciego fue de 6,9 y las puntuaciones disminuyeron una mediana de 2,3 con Effentora® vs. 1,4 con placebo a los 30 minutos. Finalmente, el denominado TOTPAR (suma de las puntuaciones de alivio del dolor en todos los tiempos controlados) fue también superior a los 15, 30, 45 y 60 minutos (29). Por su parte, Slatkin et al, en el segundo de los ensayos, un total de 493 episodios de dolor irruptivo fueron tratados con Effentora® y 223 con placebo. Se produjo una mejoría significativa en la mediana de diferencias en puntuación del dolor (Fig. 1). Destaca que el beneficio terapéutico frente a placebo fue significativo desde los 10 minutos postadministración ($p < 0,0001$) y permaneció significativo durante todo el tiempo de evaluación hasta las 2 horas. Al igual que en el estudio previo las puntuaciones en TOTPAR fueron mejores y un 53% los pacientes mostraron preferencia por Effentora® respecto a su medicación de rescate previa (23).

En lo que se refiere al perfil de tolerancia y efectos adversos del fármaco, se corresponden con lo esperado con el resto de opioides. La mayor parte de los efectos adversos fueron leves o moderados y consistieron espe-

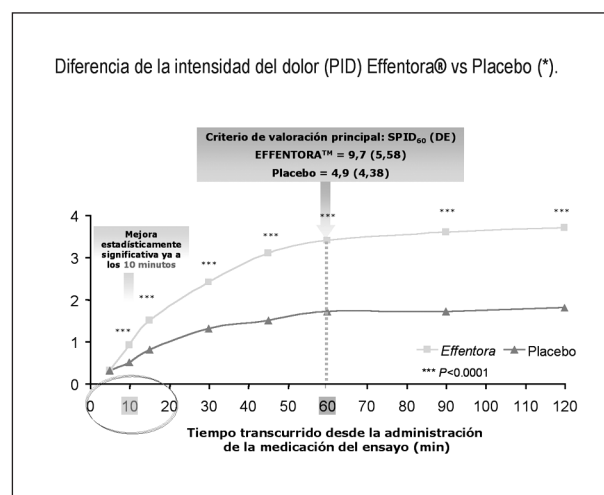


Fig. 1. Diferencias en la Intensidad del Dolor. Ensayo Aleatorizado de Effentora® frente a Placebo. (*)Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-34.

cialmente en náuseas (13-22%), vómitos (6-11%), estreñimiento (6-8%) o astenia (8-12%) (23,29).

SEGURIDAD A LARGO PLAZO

La seguridad y tolerabilidad de Effentora® fueron evaluadas de manera más completa durante el estudio abierto a largo plazo que incluyó a 197 pacientes que habían completado alguno de los dos ensayos previos o que fueron incluidos “de novo” (estos últimos realizaban un proceso de titulación similar al descrito para los ensayos de eficacia). El tratamiento de mantenimiento fue continuado hasta 23 meses en algunos casos. La mayoría de los pacientes no realizaron cambios de dosis durante el mantenimiento y la dosis al final del estudio fue la misma que al inicio en 136 de los 197 pacientes incluidos. El perfil de efectos secundarios fue comparable al registrado en los dos ensayos de eficacia. Al igual que en otros estudios con opioides, aproximadamente un tercio de los pacientes discontinuaron el tratamiento como consecuencia de efectos secundarios. En lo que se refiere a reacciones en el lugar de aplicación del fármaco, en la mayoría de los casos se trató de reacciones leves-moderadas y ocurrieron al menos en una ocasión en el 6% de los pacientes. Solo cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento por esta causa (30).

EL ESTUDIO PAN-EUROPEO FASE IV CON EFFENTORA®

En el momento actual Effentora® como tratamiento del dolor irruptivo en el paciente con cáncer esta siendo evaluado en un estudio paneuropeo multicéntrico llevado a cabo en 280 centros de 8 países, incluido España. El objetivo esencial del estudio es el proceso de titulación en el cual cada paciente encuentra su dosis efectiva (definida como la dosis mínima que proporciona analgesia efectiva durante dos episodios consecutivos de dolor irruptivo con mínimos efectos adversos). El diseño del ensayo va encaminado, por tanto, a mejorar el proceso de titulación incrementando la satisfacción del paciente hacia el tratamiento, comparando el porcentaje de pacientes que alcanzan una dosis efectiva tras titulación comenzando con dosis de 100 microg o 200 microg.

Otros objetivos del estudio son: evaluar el tiempo hasta analgesia efectiva tras la toma, seguridad y tolerabilidad. Incluye igualmente medida de calidad de vida mediante la subescala de 7 ítem del Brief Pain Inventory. Esta previsto incluir un total de 1.120 pacientes. El diseño del estudio, randomizado, abierto se muestra en la figura 2 (31).

Resultados preliminares de los pacientes incluidos en centros de Polonia han sido recientemente presentados, mostrando que 2/3 de los pacientes alcanzan su titulación con dosis que oscilan entre 200 microg y 400 microg (32).

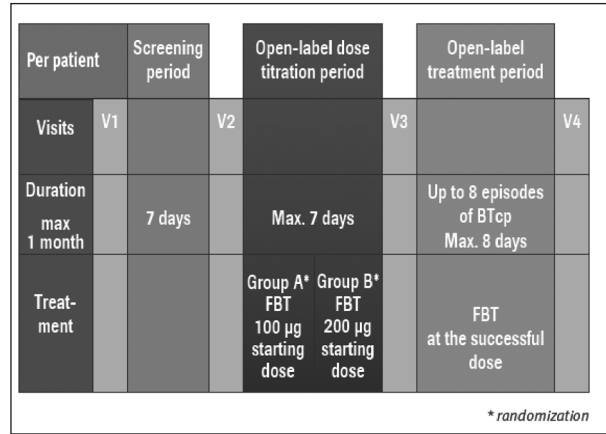


Fig. 2. Diseño del Estudio Fase IV Pan-Europeo con Effentora®.

OTROS ESTUDIOS

De forma reciente, y comunicado en manera de resultados preliminares un estudio comparativo de Effentora® vs. Oxidodona de liberación inmediata como tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer ha mostrado diferencias significativas a favor de la formulación de fentanilo, con alivio temprano del dolor y adecuado perfil de seguridad (Fig. 3) (33).

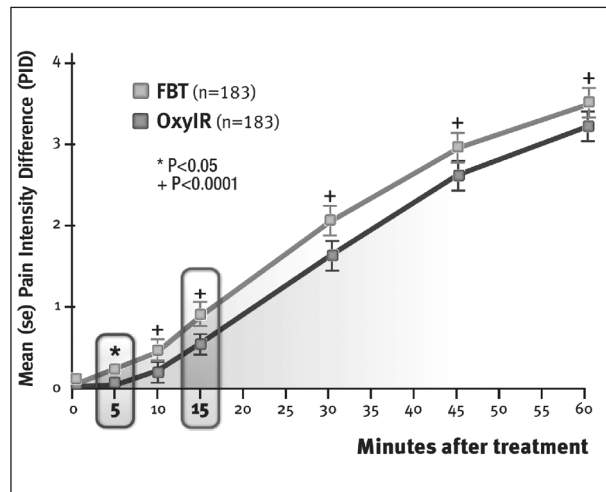


Fig. 3. Oxidodona de Liberación Inmediata (OxylR) vs Effentora® (FTB) en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer. Varrasi G. Fentanyl Buccal Tablet vs Oxycodone Immediate-Release for the Management of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic pain. AISD Congress 2010.

CONCLUSIONES

En el momento actual, la administración de Fentanilo Oral Transmucosa con tecnología OraVescent®, (Effentora®) constituye una alternativa altamente eficaz en el

tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer en tratamiento de base con opiodes. El perfil de eficacia de Effentora®, al que se une un tiempo de inicio de su efecto analgésico muy corto y un adecuado perfil de toxicidad, junto a su comodidad de administración hacen de esta presentación un tratamiento de primera línea para esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeppetella G, Ribiero MD. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 493-502.
2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
3. Zeppetella G. Breakthrough Cancer Pain (BTcP): from definitions to patient burden. *Eur J Palliative Care* 2010; 17: 4-7.
4. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F, 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.
5. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens A-M, 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.
6. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-83.
7. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 493-502.
8. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, Rounsefell B, Runciman WB, Jackson K, Muirden N, Smith M. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer. Preliminary report. *Pain* 1992; 51: 153-61.
9. Davies AN. Assessment of BTcP. *Eur J Palliative Care* 2010; 17: 13-6.
10. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, Frigerio V, Ingham J, Loseth DB, Nordbrock E, Rhiner M. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-12.
11. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, Fainsinger R. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a Delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Sympt Manage* 2008; 35: 136-52.
12. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-34.
13. Porta-Sales J. From morphine to fentanyl: a review of opioid drugs for BTcP treatment. *Eur J Palliative Care* 2010; 17: 20-4.
14. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 335-42.
15. Säwe J, Dahlström B, Paalzow L, Rane A. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 629-35.
16. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335: 1124-32.
17. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, Tarver SD, Stanley TH. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-9.
18. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-50.
19. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, Frigerio V, Ingham J, Loseth DB, Nordbrock E, Rhiner M. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-12.
20. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 611-6.
21. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, LeBo D, McCracken M, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123-30.
22. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Sympt Manage* 2008; 35: 563-7.
23. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-34.
24. Durfee S, Messina J, Khankari R. Fentanyl effervescent buccal tablets. Enhanced buccal absorption. *Am J Drug Deliv* 2006; 4: 1-5.
25. Pather SI, Siebert JM, Hontz J, Khankari RK, Gupte SV, Kumbale R. Enhanced buccal delivery of fentanyl using the OraVescent drug delivery system. *Drug Deliv Tech* 2001; 1: 54-7.
26. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Tracewell W, Jiang JG. Pharmacokinetic properties of fentanyl effervescent buccal tablets: a phase I, open-label, crossover study of single-dose 100, 200, 400, and 800 microg in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 707-14.
27. Darwish M, Kirby M, Jiang JG. Effect of buccal dwell time on the pharmacokinetic profile of fentanyl buccal tablet. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2011-6.
28. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis. A pilot study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 605-11.
29. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-11.
30. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: a long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009; 115: 2571-9.
31. Kleeberg UR. Rapid honesto opioids and ongoing BTcP: the European Phase IV study with Fentanyl Buccal Tablets. *Eur J Palliative Care* 2010; 17: 35-7.
32. Jarosz J, Stachowiak A. First baseline results of a Pan-European Phase IV open-label multicentre study of the titration of fentanyl buccal tablet (FBT) in patients with breakthrough cancer pain (BTcP). 2010 ESMO Congress. Milan 2010.
33. Varrasi G. Fentanyl Buccal Tablet vs Oxycodone Immediate-Release for the Management of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic pain. AISD Congress 2010.

Doxorrubicina liposomal: aprovechando el máximo la eficacia de las antraciclinas en los pacientes HER2+

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN

La identificación de HER2 como una de las rutas de señalización determinantes en Cáncer de mama y el desarrollo de dianas dirigidas frente a ella ha modificado de forma radical el tratamiento de esta enfermedad. La sobre-expresión de HER2 (determinado mediante técnicas de IHQ o FISH) identifica un perfil molecular de tumores con unas características pronósticas precisas; en general tumores de alto grado con baja expresión de receptores hormonales (o en su presencia con pocas posibilidades de beneficiarse de terapias endocrinas), y con un peor pronóstico vital a pesar de los tratamientos clásicos disponibles. La introducción progresiva de terapias dirigidas frente a HER2 (trastuzumab) desde los estadios más avanzados a los más iniciales ha mejorado significativamente el pronóstico de estas pacientes.

En esta línea, las combinaciones de quimioterapia con terapias dirigidas frente a HER2 se han establecido como el tratamiento de elección en todas las pacientes indistintamente del estadio tumoral. Sin embargo, el exceso de toxicidades cardíacas observado en sus inicios con trastuzumab; y principalmente en combinación con antraciclinas plantea una gran incógnita a la hora de definir la terapia de combinación óptima. Por décadas, las antraciclinas clásicas han jugado un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de mama en todos sus estadios y el debate de su rol en tumores HER2 esta lejos de ser cerrado.

PAPEL DE LAS ANTRACICLINAS CLÁSICAS EN EL FENOTIPO HER2

El reconocimiento de HER2 como un factor de mal pronóstico en estadios iniciales de cáncer de mama, llevó a muchos grupos cooperativos a realizar análisis retrospectivos en estudios de adyuvancia históricos. Un gran número de ellos observó que el beneficio de esquemas con antraciclinas frente a esquemas tipo CMF era

mayor en la población determinada como HER2-positiva que en la HER2 negativa. Un meta-análisis (Gennari A, et al. J Natl Cancer Inst 2008) de todos estos estudios determina que el beneficio en SLP a favor de esquemas tipo AC frente a CMF es del 29% en población HER2 frente a un beneficio nulo (0%) en población no HER2.

Una explicación biológica al diferente comportamiento de las antraciclinas en función de la expresión de HER2 ha sido postulada en los últimos años. Una de las dianas terapéuticas de las antraciclinas es la Topoisomerasa II α , enzima clave en la replicación del ADN. Su gen se encuentra en las inmediaciones del gen de HER2, en el cromosoma 17q21. Se ha observado que hasta en un tercio de las pacientes con sobre-expresión de HER2 el gen de la TOPO-II α se encuentra también sobre-expresado. En una situación de sobre-expresión, la antraciclina ejercería el mismo papel que trastuzumab sobre HER2. Sin embargo, la correlación entre expresión de TOPO-II α y eficacia de antraciclinas no está bien documentada como se ha visto en el estudio BCIRG-006.

ANTRACICLINAS CLÁSICAS Y TERAPIAS DIRIGIDAS FRENTE A HER2

El estudio de registro de trastuzumab en enfermedad avanzada fue realizado a mediados de la década anterior. Sin conocimiento previo del riesgo cardíaco, una de las dos opciones terapéuticas que contemplaba el estudio era la combinación de trastuzumab con el esquema AC; la segunda opción era paclitaxel cada 3 semanas. El estudio, que confirmó la superioridad de combinar quimioterapia con trastuzumab en términos de supervivencia global, presentó problemas serios de toxicidad cardíaca ligado mayoritariamente al subgrupo de pacientes que recibió concomitantemente doxorubicina y trastuzumab. A pesar de que el beneficio en SLP y global era de la misma magnitud con antraciclinas y con taxol, la recomendación que surgió de este estudio y

que permaneció en el registro del fármaco fue la contraindicación de combinar trastuzumab con antraciclinas. En enfermedad avanzada, los estudios (fase I-II) dirigidos a explorar otras antraciclinas clásicas (epirubicina) con trastuzumab observaron cambios precoces en la función cardíaca que contraindicaron proseguir estudios más amplios.

Por el contrario, en estadios iniciales el perfil de seguridad de la combinación de antraciclinas con trastuzumab en esquemas de 3-4 ciclos máximo, parece más segura. En tumores localmente avanzados (IIIb), un primer estudio randomizado Europeo ha demostrado el rol de trastuzumab en combinación con quimioterapia tanto en eficacia como en supervivencia (14). El estudio NOHA demuestra que las terapias anti-HER2 en combinación con quimioterapia incluyendo adriamicina son relativamente seguras y muy eficaces tanto en las tasas de RCp (43 vs. 23%; $p = 0,002$) como en la supervivencia libre de eventos a 3 años (HR: 0,56; $p = 0,006$). Hay que señalar que este estudio no contemplaba la administración de trastuzumab tras cirugía en la población HER2[+] aleatorizadas al brazo control. Por tanto el estudio no permite responder de forma directa a los beneficios de una combinación de antraciclinas con trastuzumab como tratamiento sistémico primario. Más recientemente se han presentado datos de la combinación de esquemas clásicos de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab y Lapatinib; un inhibidor tirosina cinasa de HER2. El estudio Geparquinto ha comparado ambos fármacos en combinación con esto

¿SON PRECISAS LAS ANTRACICLINAS?

Tan solo un estudio en estadios iniciales (BCIRG-006) en población HER2 aporta datos clínicos de la eficacia de tratamientos con o sin antraciclinas. Además, entre sus objetivos secundarios se buscaba la correlación entre la eficacia de estos y la amplificación de Topo-II α . El estudio comparaba tres esquemas de quimioterapia adyuvante (TCH vs. AC-TH vs. AC-T), analizando el papel de esquemas sin antraciclinas (TCH) o sin trastuzumab (AC-T) frente a un esquema incluyendo ambos (AC-TH). Con más de cinco años de seguimiento, los dos brazos con trastuzumab son superiores al esquema control. Sin embargo, el brazo con antraciclina

(AC-TH) obtiene mejores resultados que el brazo TCH en SLP (83 vs. 81%) sin estar en los objetivos del estudio una comparación directa. Sorprendentemente, el esquema AC-TH se impone al esquema TCH tanto en las pacientes sin expresión de TOPO-II α (85 vs. 78%) como en los expresados (83 vs. 80%). Aunque el brazo TCH demuestra una menor incidencia de toxicidades cardíacas, ello no parece suficiente para justificar la eliminación de las antraciclinas del tratamiento estándar en pacientes HER2.

ANTRACICLINAS LIPOSOMIALES Y TRASTUZUMAB

La búsqueda de alternativas que permitan combinar las antraciclinas con trastuzumab y futuras terapias dirigidas se ha centralizado en estudios de combinación con antraciclinas liposomiales. La sinergia observada en el estudio de registro de trastuzumab con antraciclinas fue de rango similar o superior al de paclitaxel, y todos los estudios son coincidentes en el mejor perfil de seguridad cardíaca de estos compuestos.

Myocet (adriamicina liposomal no pegilada) ha sido estudiado en combinación con taxanos y trastuzumab en dos estudios españoles. El grupo SOLTI realizó un estudio pionero en primera línea de enfermedad avanzada y/o estadios III. El estudio permitía hasta ocho ciclos de Myocet en combinación con paclitaxel semanal y trastuzumab. Tanto las tasas de respuesta como el tiempo a la progresión son impresionantemente amplios para una población de tan alto riesgo. No se observó ninguna toxicidad cardíaca relevante y las caídas en la FEVI fueron en general inferiores al 20% recuperándose de forma precoz. Un segundo estudio de GEICAM en neoadyuvancia exploraba hasta seis ciclos en combinación con docetaxel y neulasta en estadios II-III. De nuevo los datos de seguridad cardíaca fueron excelentes con tasas de RCp superiores al 30%. Con la base del esquema desarrollado por el grupo SOLTI se ha concluido un estudio fase III de registro para el mercado americano comparando a un esquema de paclitaxel semanal más trastuzumab. Por otro lado, un estudio en neoadyuvancia compara la administración de un esquema "clásico" AC-TH frente a la administración de Myocet y trastuzumab desde el inicio (MCH-TH). Ambos estudios han completado reclutamiento y serán presentados a lo largo de 2011.

Nuevos datos en el manejo de la toxicidad hematológica en la práctica clínica

J. MUÑOZ LANGA

Unidad Oncología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

La mielosupresión asociada a la quimioterapia (QT) representa una limitación importante de la tolerancia de los pacientes al tratamiento antineoplásico. Además, las consecuencias clínicas de esta mielosupresión (fiebre neutropénica, reducción o retrasos de dosis, anemia y fatiga) tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente y sobre el control de la enfermedad tumoral.

Actualmente disponemos de moléculas capaces de estimular el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas, así como la activación funcional de sus células maduras. Esta familia de moléculas recibe el nombre de Factores de Crecimiento Hematopoyético (HGFs). La tabla I muestra todos los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes

TABLA I

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS (HGFs) DE USO CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Factor de crecimiento (locus del gen)	Nombre comercial	Dosis y esquema de administración
<i>Eritropoyetina (rHu-EPO) (7q11-22):</i>		
Epoetin alfa	Eprex, Procrit	Jeringa precargada 10.000 UI sc tiw Jeringa precargada 40.000 UI sc qw
Epoetin beta*	Neorecormon*	Jeringa precargada 10.000 UI sc tiw precargada 30.000 UI sc qw
Darbepoetin alfa	Aranesp	Jeringa o pluma precargada 150 µg sc qw Jeringa o pluma precargada 500 µg sc 3qw
<i>G-CSF (17q11-21):</i>		
Filgrastim	Neupogen**	5 µg/kg/día SC. Se puede ajustar la dosis a las jeringas precargadas de 30 millones UI (300 mcg) o 48 millones UI (480 mcg).
Filgrastim (XM02)*	Ratiograstim**	0,5 millones de UI/kg/día SC o en perfusión IV de 30 minutos. Se puede ajustar la dosis a las jeringas precargadas de 30 millones de UI (0,5 ml)
Filgrastim (EP2006)*	Biograstim Tevagrastim Filgrastim Zarzio Filgrastim Hexal	
Lenograstim	Granocyte**	19,2 millones UI/m ² /día SC. Se puede ajustar la dosis a las jeringas precargadas de 13,4 millones UI (105 mcg) o de 34 millones UI (263 mcg)
Pegfilgrastim	Euprotin** Neulasta**	Pluma precargada 6 mg SC 3qw o 2qw
<i>GM-CSF (5q31.1):</i>		
Sargramostim	Leukine	250 µg/m ² /día SC
Molgramostim	Macrogen	5 mcg/kg/día SC. Se puede ajustar la dosis a las jeringas precargadas de 4,4x10 ⁶ IU (equivalente a 400 mcg)

SC: vía de administración subcutánea. UI: unidades internacionales. 2qw: cada 2 semanas. 3qw: cada 3 semanas.

* Fármaco biosimilar a filgrastim (r-metHuG-CSF). ** Fármacos aprobados en España.

humanos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y/o por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso clínico.

ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

El 39% de los pacientes con cáncer son anémicos en el momento del diagnóstico (Hb < 12 g/dl). De los pacientes no anémicos, el 53% desarrollará anemia durante el tratamiento de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), por lo que hasta un 67% de los pacientes con cáncer presentará anemia en algún momento de su evolución (1). A pesar de ello, la mitad de estos pacientes anémicos no reciben tratamiento para su anemia; y por otra parte, el manejo de la anemia en estos pacientes difiere mucho en función del especialista (hematólogo, oncólogo, radioterapeuta, internista, etc.) y del centro sanitario (1).

El tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer debería basarse en tres pilares fundamentales.

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

Debemos tener presente que la etiología de la anemia en el paciente con cáncer tiene un carácter multifactorial que hay que investigar e intentar corregir. Las causas etiopatogénicas que originan la anemia en el paciente con cáncer se pueden dividir en 3 categorías (2,3):

1. *Disminución de la producción de glóbulos rojos:* infiltración de la médula ósea por células malignas; déficit de factores nutricionales, especialmente hierro, vitamina B12 y ácido fólico; mielosupresión debida al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, los trastornos asociados a la anemia de procesos crónicos (trastorno de la homeostasis del hierro, bloqueo del hierro en macrófagos, disminución de la eritropoyesis, respuesta inadecuada a la eritropoyetina, acortamiento de la vida media eritrocitaria).

2. *Aumento de la destrucción de los glóbulos rojos:* anemia hemolítica autoinmune; anemia hemolítica microangiopática; hiperesplenismo, efecto citotóxico de la quimioterapia (cisplatino). Estas causas no son infrecuentes y pueden deberse a la enfermedad tumoral por se o ser secundarias al tratamiento citostático.

3. *Pérdidas de sangre:* hemorragias, pérdida oculta de sangre en heces, etc.

LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

Existe una gran variabilidad en la práctica de la transfusión dependiendo del país, la institución y la especialidad médica. Históricamente, la transfusión de sangre alogénica (TSA) en forma de concentrados de hematíes está indicada en aquellos pacientes con anemia severa (Hb ≤ 8 g/dl) o moderada (Hb 8-10 g/dl) mal tolerada o con compromiso vital (4). De hecho, es raro ver una indicación de transfusión cuando los niveles de Hb son > 10 g/dl. En el ensayo aleatorizado TRICC realizado con 838 pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos de diferentes

centros canadienses, no se observaron diferencias en la mortalidad hospitalaria entre los que recibieron transfusiones para mantener unos niveles de Hb de 7-9 g/dl (estrategia restrictiva) frente a mantener niveles Hb entre 10-12 g/dl (estrategia liberal) (5).

Debemos tener en cuenta que las reservas de sangre son limitadas y deberían ser utilizadas de forma racional. La transfusión de sangre alogénica debería ser aplicada únicamente para el tratamiento de anemias sintomáticas, con compromiso de la oxigenación, siempre que no haya un tratamiento específico de la misma o su corrección no se produzca en la velocidad o en la intensidad deseada, ya que es sólo una solución transitoria no exenta de numerosos riesgos o efectos no deseados y, sobre todo, carente de estudios que avalen inequívocamente el beneficio de su administración (6). Un análisis reciente que valora el impacto de la reducción del uso de AEEs en pacientes con cáncer, indica que son necesarios 202.000 unidades de concentrados de hematíes adicionales para tratar la anemia en pacientes que reciben quimioterapia si el uso de AEEs se reduce un 75% (7).

Además, este procedimiento lleva asociado una serie de riesgos y efectos secundarios: errores en la administración de componentes sanguíneos o "error transfusional"; riesgo de transmisión de infecciones (bacterianas, víricas, protozoarias y priones); reacciones hemolíticas, alérgicas y aloinmunizaciones; daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI); sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO); un estado de inmunosupresión; un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 1,6; IC95%: 1,53-1,67) y arterial (OR = 1,53; IC95%: 1,46-1,61); un aumento de la mortalidad (OR = 1,34; IC95%: 1,29-1,38); y a la larga, un alto coste económico (8-12). A diferencia del riesgo de transmisión de las infecciones víricas clásicas (VHC y VIH), con tasas inferiores a 1/2-4 millones de unidades transfundidas, poco se ha progresado a la hora de reducir el riesgo de complicaciones no infecciosas graves de la TSA. El daño pulmonar agudo, los errores transfusionales, las reacciones hemolíticas agudas o la sepsis asociada a la transfusión por contaminación bacteriana son las principales causas de mortalidad.

Por tanto, la decisión de transfundir glóbulos rojos para la corrección inmediata de la anemia debería basarse en la valoración de las características individuales del paciente, la presencia de síntomas, el grado de severidad y rapidez de instauración de la anemia, la presencia y severidad de las comorbilidades del paciente y el juicio clínico del médico sopesando los riesgos y los beneficios de la transfusión.

En contraposición a lo reflejado en las alarmas médicas sobre el posible mayor riesgo de ETV y mortalidad en los pacientes tratados con AEEs y su sustitución por TSA, hay que resaltar que la TSA no es el tratamiento de elección de la anemia, no hay estudios ni evidencia científica que justifique su uso "liberal" (mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl) y sobre todo no está exenta de riesgos, muchos de ellos potencialmente letales.

LAS ERITROPOYETINAS RECOMBINANTES HUMANAS (RHUEPO)

Reciben también el nombre de Agonistas del Receptor de Eritropoyetina (AREs) o Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis (AEE). Dado que el tratamiento con eritropoyetinas era costoso y las alarmas que se han suscitado en los últimos años acerca de su seguridad, han

surgido numerosas guías clínicas que intentan dar un uso racional y optimizado de su uso: la guía clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (13), la guía de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (14,15) y la del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (16). En el manejo de los AEEs debemos tener en cuenta los siguientes puntos (Tabla II).

TABLA II
GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ASCO/ASH Y NCCN SOBRE EL USO DE AGENTES ERITROPOYÉTICOS EN PACIENTES ANÉMICOS CON CÁNCER

	<i>NCCN (Diciembre 2010)</i>	<i>ASCO/ASH (Octubre 2010)</i>	<i>EORTC (Mayo 2008)</i>
Objetivos	Mejorar la Astenia, y disminuir la tasa de transfusiones al aumentar los niveles Hb	Disminuir las transfusiones como resultado del aumento de los niveles Hb	Mejorar la calidad de vida y prevenir las transfusiones (grado A)
Hb de inicio	Hb <11 g/dl o un descenso \geq 2 g/dl en pacientes con anemia sin causa identificada: -Asintomáticos con comorbilidad o Factores de riesgo alto de anemia -Sintomáticos	Hb \leq 10 g/dl El inicio del tratamiento con Hb 10-12 g/dl debe basarse en un juicio clínico que valore los riesgos, los beneficios, la meta del tratamiento y las preferencias del paciente.	Hb 9-11 g/dl en función de la sintomatología de la anemia Puede considerarse iniciar el tratamiento con Hb <12 g/dl en pacientes asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores individuales, duración y tipo de quimioterapia planificada.
Transfusión de glóbulos rojos	Evaluar transfusión si Hb <11 g/dl o un descenso \geq 2 g/dl en pacientes: -Asintomáticos con comorbilidad o Factores de riesgo alto de anemia -Sintomáticos.	La transfusión dependerá de la severidad de la anemia y de las circunstancias clínicas del paciente.	Evaluar transfusión de glóbulos rojos si Hb \leq 9 g/dl (QT o RT/QT)
Hb diana	Hb 12 g/dl	Alrededor 12 g/dl	Alrededor 12-13 g/dl
Suplementos de hierro	Recomendada la reposición de hierro IV cuando: Déficit absoluto: IST <15% y ferritina < 30 ng/ml Déficit funcional: IST <20% y ferritina < 800 ng/ml	Recomienda la determinación de parámetros ferrocínéticos al inicio de tratamiento y su monitorización La reposición de hierro en pacientes con déficit (IST <20% y ferritina < 100 ng/ml) aumenta la respuesta a los AEEs No hay evidencia suficiente para considerar el uso de hierro intravenoso como tratamiento estándar adyuvante a la QT	No hay evidencia de una mayor respuesta a los AEEs con la adición de suplementos orales de hierro (grado B). Hay evidencia de mejoría en la respuesta a AEEs con suplementos intravenosos de hierro (grado B). El uso de hierro intravenoso debe reservarse para pacientes con deficiencia absoluta o funcional de hierro
Enf. tromboembólica	Riesgo aumentado	Riesgo aumentado	Incremento del riesgo 1,6 veces
Riesgo de Muerte	Posible aumento del riesgo de muerte con el uso de AEEs Valorar riesgo/beneficio con el paciente Consentimiento informado	Posible aumento del riesgo de muerte con el uso de AEEs. Valorar riesgo/beneficio con el paciente Consentimiento informado	
Indicación del uso de AEEs	Pacientes en tratamiento con QT. No EAS en pacientes en tto. QT con intención curativa	Pacientes en tratamiento con QT. Minimizar el uso de AEEs en pacientes en tto. QT con intención curativa.	Pacientes con cáncer en tratamiento con QT y/o RT.

Establecer los objetivos del tratamiento de la anemia con AEEs: Nivel de hemoglobina objetivo

Numerosos estudios aleatorizados y varios meta-análisis han demostrado que las eritropoyetinas aumentan los niveles de Hemoglobina (Hb), reducen significativamente las necesidades transfusionales y mejoran la calidad de vida de los pacientes con cáncer y anemia (17-22). Se ha observado que el mayor incremento en la calidad de vida se produce cuando el nivel de Hb pasa de 11 a 12 g/dl (rango 11-13 g/dl) (4). Este beneficio del tratamiento con rHuEPO parece ser independiente del tipo tumoral, del tratamiento recibido, del tipo de quimioterapia administrada y de la respuesta tumoral obtenida (17,23,24). Por eso, las diferentes guías clínicas están de acuerdo en que el objetivo del tratamiento de la anemia en el paciente oncológico con eritropoyetinas debe ser evitar las transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, corrigiendo los niveles de Hb entorno a los 12 g/dl (Tabla II).

Establecer el momento de inicio del tratamiento de la anemia con AEEs: utilidad del tratamiento temprano o precoz de la anemia

Las guías clínicas recomiendan el uso de AEEs en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia que presentan niveles de Hb entre 9 y 11 g/dl o descensos ≥ 2 g/dl, en función de la presencia de síntomas y/o enfermedades crónicas asociadas (Tabla II). Sin embargo, no se han hecho recomendaciones claras para el tratamiento de la anemia leve o grado 1 (Hb entre 11-12 g/dl), a pesar de que su incidencia puede ser mayor del 80% en casi todos los tipos de cáncer. Para la guía de la ASCO/ASH el inicio del tratamiento con cifras de Hb entre 10-12 g/dl debe basarse en un juicio clínico que valore los riesgos, los beneficios, la meta del tratamiento y las preferencias del paciente. Para la guía de la EORTC puede considerarse iniciar el tratamiento con Hb < 12 g/dl en pacientes anémicos asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores de riesgo.

Asociación de hierro intravenoso al tratamiento con AEEs

Los pacientes con anemia asociada al cáncer pueden presentar un *déficit absoluto de hierro*, depósitos de hierro deficientes; o un *déficit funcional*, acceso inadecuado a los depósitos de hierro en relación a las demandas para mantener un nivel adecuado de eritropoyesis o para soportar el incremento en la demanda debido a la estimulación de la eritropoyesis por parte de las rHuEPO (25,26). El diagnóstico de una *deficiencia de hierro absoluta* puede confirmarse cuando el IST es < 15% y la ferritina sérica es < 30 ng/ml. Un nivel de ferritina entre 30 y 100 ng/ml podría tener una interpretación difícil en el contexto de un proceso inflamatorio. En la *deficiencia funcional de hierro* los depósitos de hierro

suelen ser adecuados, con un nivel de ferritina < 800 ng/ml y una saturación de transferrina < 20% (27,28). De ahí, la importancia de monitorizar el estado del metabolismo del hierro de los pacientes (Hierro, IST y ferritina) desde el inicio del tratamiento quimioterápico.

En los últimos cuatro años, 5 ensayos clínicos aleatorizados han valorado el papel de la asociación de hierro oral y/o intravenoso al tratamiento con AEEs en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia, uno en pacientes con déficit absoluto de hierro (29), tres en pacientes con déficit funcional de hierro (30-32) y uno en pacientes sin déficit de hierro (33).

De los resultados de estos estudios podemos concluir que comparado con la administración de factores eritropoyéticos solos o combinados con hierro oral, el uso concomitante de hierro IV con AEEs puede mejorar la respuesta hematológica de los pacientes independientemente del estado ferropénico (con o sin deficiencia absoluta o funcional de hierro), y disminuir la tasa de transfusiones.

No obstante, un estudio recién publicado con 502 pacientes anémicos (Hb < 11g/dl) en tratamiento con QT, no encuentra que la adición de hierro IV al tratamiento con darbepoetin alfa proporcione beneficios adicionales en términos de respuesta hematológica, tasas de transfusión o calidad de vida, en comparación con la administración hierro por vía oral o placebo (34). La razón de esta discordancia no está clara.

Seguridad en el uso de los Agentes Eritropoyéticos

Datos procedentes de 8 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, han sugerido que el tratamiento con AEEs podría tener un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer (35-42). Esto hizo que la FDA incluyera un "black box warning" a la utilización de los AEEs en pacientes oncológicos y que desarrollara un programa de manejo del riesgo conocido como REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). Sin embargo, en estos 8 ensayos se realizó un uso inapropiado o no debido de la terapia eritropoyética fuera de las indicaciones aprobadas en las fichas técnicas de los productos o fuera de las recomendaciones de las guías clínicas (uso "off label" de los AEEs): anemia inducida por radioterapia; anemia en pacientes que no recibían tratamiento oncológico activo; prevención de la anemia (inicio del tratamiento con niveles de Hb >13 g/dl); niveles de Hb objetivo o diana que superaban los actualmente recomendados y en algunos casos por encima del rango de normalidad de la anemia (> 14-15 g/dl); y una utilización de dosis de eritropoyetina mayores a las recomendadas (43).

Por otra parte, durante este tiempo también se han publicado los datos de 4 ensayos aleatorizados controlados por placebo, diseñados para valorar el impacto del tratamiento con AE sobre la supervivencia de pacientes anémicos en tratamiento con quimioterapia y que no han encontrado ese impacto negativo en la supervivencia. En todos estos estudios excepto uno, el objetivo primario fue la supervivencia y se hacía un uso de las eri-

tropoyetinas dentro de las indicaciones aprobadas y recomendadas por las guías clínicas (“On-Label Use”) (44-47).

Este supuesto impacto negativo de los AEEs en la supervivencia de los pacientes con cáncer ha sido confirmado también en 3 meta-análisis recientes. Bennett et al (48), Bohlius et al (49), y Tonelli et al (50) han mostrado un incremento de la mortalidad en pacientes que reciben AEEs con Riesgos Relativos de 1,10 (IC95%: 1,01-1,2), 1,17 (IC95%: 1,06-1,30) y 1,15 (IC95%: 1,03-1,29) respectivamente. Sin embargo, esta asociación ha sido refutada por otros tres meta-análisis que no observan ningún efecto de los AEEs sobre la supervivencia libre de progresión o global de los pacientes (51-53).

Cuando estratificamos el análisis de supervivencia por el nivel de hemoglobina de inicio del tratamiento con AEEs, observamos que si la administración de eritropoyetina se inicia con niveles de Hb \leq 12g/dl, los pacientes no presentan ninguna merma en la supervivencia (HR 0,98; IC95%: 0,82-1,16); mientras que si el inicio del tratamiento con AE se realiza por encima de los 12 g/dl, se observa un aumento de la mortalidad del 27% (HR 1,27; IC95%: 1,05-1,54) (49). Por otra parte, cuando se estratifica el análisis de supervivencia y el de riesgo de eventos tromboembólicos (ETE) por el nivel de Hemoglobina objetivo o diana, se observa que si la administración de eritropoyetina se interrumpe cuando se alcanzan los 12-13 g/dl de hemoglobina, los pacientes no presentan mayor riesgo de mortalidad (HR 0,91; IC95%: 0,47-1,78) (54).

La mayoría de los metaanálisis publicados sobre el uso de agentes eritropoyéticos muestran un aumento de la tasa de complicaciones tromboembólicas en la población tratada con agentes eritropoyéticos, con un riesgo relativo de 1,67 (IC95%: 1,35-2,06) y un riesgo absoluto del 2-6%. Estas diferencias no se observan cuando se consideran sólo las complicaciones tromboembólicas graves o severas que son menos del 3-4%. Sin embargo, cuando se estratifica el análisis de riesgo de ETE por el nivel de Hemoglobina objetivo o diana, se observa que si la administración de eritropoyetina se interrumpe cuando se alcanzan los 12-13 g/dl de hemoglobina, los pacientes no presentan aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas (HR 0,7; IC95%: 0,29-1,67) (54).

A pesar de estos datos contradictorios, la FDA sigue manteniendo el “black box warning” a la utilización de los AEEs en pacientes oncológicos y el programa REMS a la espera de la finalización de dos estudios en marcha que están valorando el impacto de epoetina alfa y de darbepoetina alfa en la supervivencia de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

De los estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* publicados hasta la fecha sobre el receptor de EPO podríamos concluir que no hay un grado de evidencia sobre la posibilidad de que las eritropoyetinas o su receptor ejerzan un efecto proliferativo sobre las células tumorales (43). Por otra parte, la falta de especificidad de los anticuerpos policlonales utilizados para la deter-

minación de la expresión del R-Epo en los estudios publicados, hace que tengamos que replantearnos los pocos resultados que sugerían una correlación entre la expresión de R-Epo (sobre todo el C-20+) y la progresión tumoral.

Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios que valoran la expresión del receptor de eritropoyetina (EpoR) en líneas celulares con un nuevo anticuerpo monoclonal murino específico, el A82. En el primero, Sinclair et al (55), observaron que la detección de la proteína del EpoR en la superficie de las células endoteliales mediante el nuevo Ac monoclonal murino (A82) fue baja o indetectable y no encontraron que la adición de eritropoyetina al cultivo celular indujera la activación de alguna señal intracelular. El mismo experimento se realizó en células cardíacas, neuronales y renales obteniendo los mismos resultados: baja o indetectable expresión del EpoR y ausencia de función tras la estimulación con eritropoyetina. Esto pone en cuestión las hipótesis preclínicas sobre el efecto pleiotrópico de los AEEs en la citoprotección de las células neuronales, renales y cardíacas. En el otro trabajo, Swift et al (56), observaron que los niveles de mRNA del EpoR procedentes de 209 líneas celulares humanas tumorales fueron bajas comparado con los controles (líneas celulares no tumorales que responden a la estimulación con AEE). Valoraron también la producción de proteína del EpoR en 66 líneas celulares tumorales usando un anticuerpo monoclonal murino específico (A82). En las líneas celulares de control se estimó una producción de 10.000 a 100.000 dímeros de EpoR por célula. Sin embargo, en 54 de 61 líneas celulares tumorales se encontraron unos niveles de EpoR $<$ 100 dímeros por célula. Las líneas celulares con mayor concentración de niveles de EpoR (400-3.200 dímeros/célula) fueron estimuladas con eritropoyetina, no encontrando muestras de una activación funcional del receptor: no hubo aumento de la fosforilación de STAT5, AKT, ERK o S6RP. Estos resultados son contrarios a la hipótesis que las células tumorales expresen receptores funcionales de Epo.

NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (QT)

La neutropenia es un efecto secundario de la quimioterapia que condiciona la limitación de dosis de la mayoría de los citostáticos. Además, aumenta el riesgo de infección causando una mayor morbi-mortalidad, aumento de los ingresos hospitalarios y una reducción o retraso en la administración del tratamiento quimioterápico, lo que provoca un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y podría disminuir la eficacia del tratamiento.

Actualmente, disponemos de factores estimulantes de colonias (CSF) para el tratamiento o profilaxis de la neutropenia inducida por QT. En la tabla I se muestran los diferentes tipos de factores estimulantes de colonias recombinantes comercializados con sus dosis recomendadas.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO DE SOPORTE CON CSF

De los ensayos clínicos aleatorizados con CSFs y de varios metaanálisis podemos sustraer que el tratamiento de soporte con CSF:

—Reduce la incidencia, duración y severidad de la Neutropenia inducida por QT en tumores sólidos y hematológicos (Carcinoma Microcítico de pulmón, Cáncer de mama, Sarcomas y Linfomas Non-Hodgkin).

—Permite la administración de dosis plenas de QT, la posibilidad de completar el número de ciclos planeados y el aumento de la intensidad o densidad de dosis, mejorando la respuesta terapéutica y el control tumoral en pacientes con cáncer de mama (57,58), linfomas de alto grado (59), cáncer de pulmón (60) y cáncer de ovario (61).

—Reduce el coste de la Neutropenia Febril (NF) al disminuir el número de estancias hospitalarias y las necesidades de antibióticos intravenosos durante el tratamiento de QT (62,63).

—Dos metaanálisis (64,65), con estudios publicados hasta el 2007, confirmaron la eficacia de la profilaxis con CSFs en disminuir la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, pero no se encontró un beneficio significativo en términos de respuesta tumoral y supervivencia.

—En otro metaanálisis, con 17 ensayos clínicos aleatorizados y 3.493 pacientes con tumores sólidos y linfoma, se demuestra que la profilaxis primaria con G-CSF produce una reducción del riesgo de NF (RR: 0,54; IC 95%: 0,43 a 0,67); un aumento relativo de la intensidad de dosis de QT administrada (diferencia del 8,4%; $p = 0,001$); y por primera vez, una reducción del riesgo de muerte relacionada con la infección (RR = 0,55; IC 95%: 0,33 a 0,90) y del riesgo de muerte temprana durante la QT (RR = 0,60; IC 95%: 0,43 a 0,83).

USO DE LOS CSFS EN EL SOPORTE DE LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

El uso de los CSFs como soporte del tratamiento quimioterápico puede tener una orientación profiláctica, para prevenir la aparición de neutropenia febril, o terapéutica como tratamiento de un episodio de neutropenia o fiebre neutropénica (FN) documentado en un paciente que no ha estado recibiendo CSFs previamente.

Profilaxis primaria

Se define como el uso de CSFs para prevenir la aparición de fiebre neutropenia en el 1º ciclo de quimioterapia, donde todavía no se ha producido ningún episodio, basándonos en el riesgo a sufrir un episodio de NF (Tabla II, Fig. 1).

La necesidad de soporte con G-CSF debe ser evaluada individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia valorando el riesgo global de neutropenia febril (NF). En esta valoración debe tenerse en cuenta no sólo el tipo de QT sino también factores individuales del paciente

que puedan incrementar el riesgo de NF y la intención del tratamiento que se va a administrar. Este proceso de valoración puede realizarse en cuatro pasos (Fig. 1):

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

Podemos clasificar los esquemas de quimioterapia en tres grupos de riesgo en función de la incidencia de fiebre neutropénica:

- Riesgo de NF > 20%: profilaxis primaria con CSF recomendada

- Riesgo de NF del 10%–20%: la profilaxis primaria con G-CSF debe ser considerada en pacientes con factores de riesgo.

- Riesgo de NF < 10%: profilaxis con CSF no recomendada

Cuando sea apropiado, se debe administrar CSF profiláctico para permitir la administración de esquemas a dosis densas y dosis intensivas. Se puede considerar la administración de CSF profiláctico para mantener la dosis de QT y minimizar retrasos en aquellas situaciones donde la reducción y el retraso de la dosis se asocian con un mal pronóstico.

—*Paso 2: Identificar factores de riesgo asociados al paciente que puedan aumentar el riesgo de NF:*

Existen determinadas circunstancias o características del paciente que pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas o de NF en las que el uso de CSF estaría indicado aún cuando el riesgo de NF del régimen empleado sea menor del 20%:

- *Factores asociados a un alto riesgo de NF:* edad ≥ 65 años

- *Factores asociados a un aumento del riesgo de NF (nivel evidencia I y II):* episodios previos de NF; estadios avanzados de la enfermedad; no uso previo de G-CSF ni profilaxis antibiótica previa.

- *Otros factores de riesgo de NF (nivel evidencia III y IV):* mal estado funcional y/o nutricional; género Mujer; nivel plasmático de Hb < 12 g/dl; comorbilidades graves, sobre todo la insuficiencia renal, hepática o cardíaca; historia de quimioterapia previa extensa o irradiación previa de la pelvis u otras áreas con gran contenido de médula ósea; infiltración tumoral de la médula ósea; presencia de heridas abiertas o infecciones activas; cirugía reciente; quimioradioterapia combinada.

—*Paso 3: Definir el Riesgo Global de NF:*

La valoración del Riesgo Global de NF debe realizarse de forma individualizada para cada paciente y previo al inicio del tratamiento considerando el esquema de quimioterapia y los factores de riesgo asociados.

- Riesgo Global alto (> 20%): profilaxis primaria con CSF indicada

- Riesgo Global Intermedio (10%–20%): profilaxis primaria con G-CSF recomendada según la intención de tratamiento.

- Riesgo Global bajo (< 10%): profilaxis con CSF no recomendada.

—*Paso 4: Considerar la intención de tratamiento, que puede ayudar en la decisión de usar profilaxis primaria con G-CSF:*

Las diferentes guías consideran 3 situaciones o intenciones de tratamiento: curativa o adyuvante; prolonga-

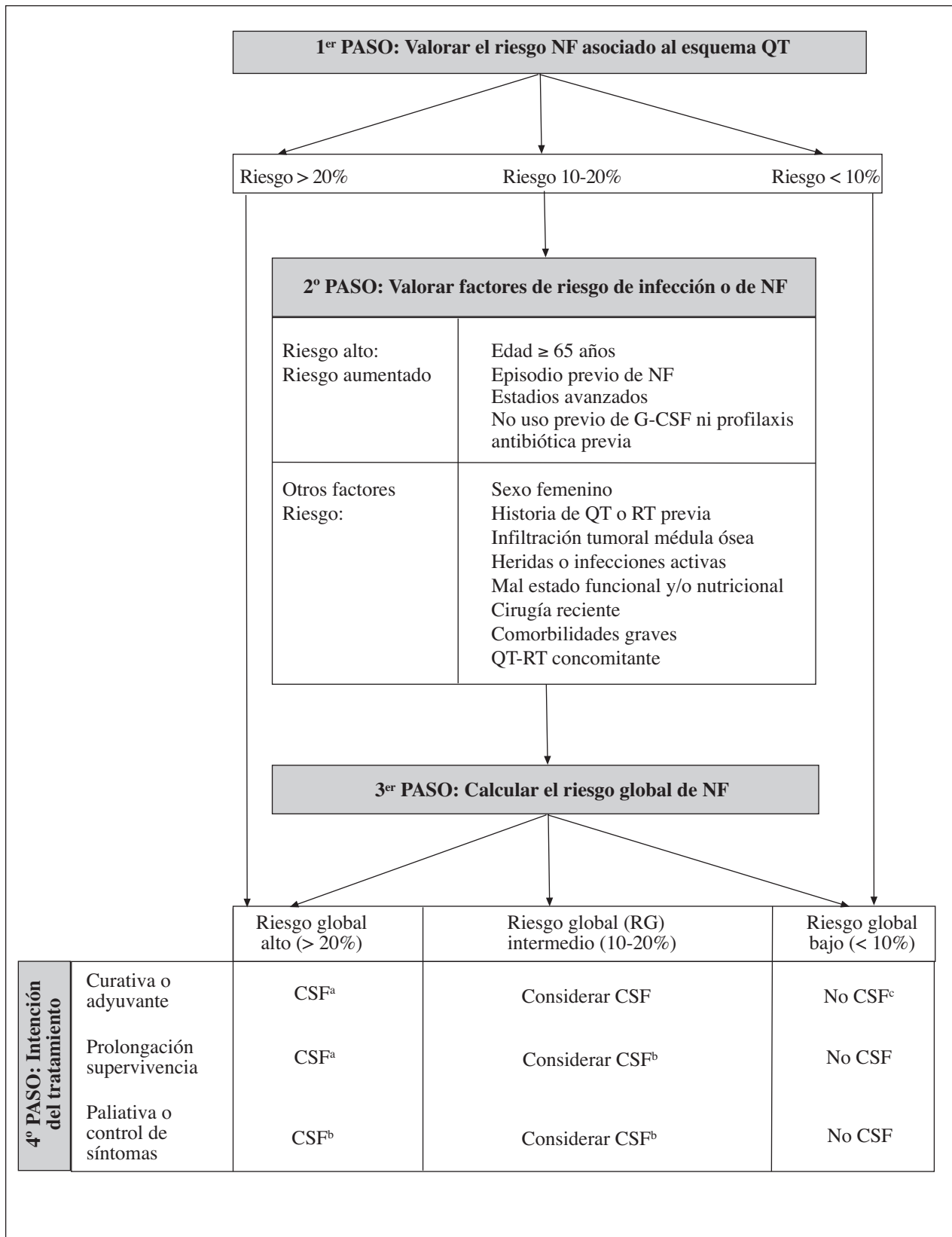


Fig. 1. Algoritmo para el uso de CSF en la Profilaxis Primaria. a: Nivel de evidencia 1 para G-CSF. b: Si el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico, el uso de CSF es razonable; pero si el riesgo está determinado sólo por el esquema de QT deberían explorarse otras alternativas como la reducción de dosis o el cambio a un esquema menos mielotóxico. c: Podría ser considerada la profilaxis si el paciente tuviera un riesgo significativo de complicación médica severa como consecuencia de una fiebre neutropénica, incluida la muerte.

ción de la supervivencia; y paliativa o control de síntomas. La recomendación del uso profiláctico de CSF vendría dado en función del riesgo global de NF y la intención de tratamiento (Fig. 1). En líneas generales:

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

- Riesgo Global Intermedio (10-20%): la profilaxis primaria con G-CSF está indicada cuando la intención de tratamiento es curativa o adyuvante; también estaría indicada si la intención de tratamiento es prolongar la supervivencia del paciente. No obstante, cuando sólo se pretende el control de síntomas, podría indicarse una profilaxis primaria si el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico y no por el esquema de QT.

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

Profilaxis secundaria

Se define como el uso de CSFs para prevenir subsiguientes episodios de fiebre neutropénica o neutropenia limitante de dosis en pacientes que ya han presentado un primer episodio en un ciclo previo.

Tras un episodio de NF o neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia:

- Si no se ha administrado previamente CSF.

- En situaciones donde las reducciones o retrasos de dosis estén asociadas a un mal pronóstico aunque haya llevado CSF en el ciclo previo.

Uso terapéutico

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

En dos metaanálisis (67,68) y un ensayo aleatorizado reciente (69) se demuestra que el uso de CSF en el tratamiento de la FN produce una reducción de la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos iv en los pacientes que recibieron CSF, pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.

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

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

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

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

- Si el paciente presenta factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección, se debería considerar el tratamiento con CSF.

- Si el paciente no presenta factores de riesgo, el tratamiento con CSF no estaría recomendado.

Dado la falta de evidencia suficiente sobre el uso terapéutico de pegfilgrastim, sólo filgrastim o sargramostim deberían ser utilizados para el tratamiento de la fiebre neutropénica.

TIPOS Y ADMINISTRACIÓN DE LOS CSFS

Un metaanálisis (70), una revisión sistemática de la Cochrane (71) y varios ensayos clínicos aleatorizados demuestran que la administración diaria de G-CSF (filgrastim y lenograstim) y GM-CSF (sargramostim y molgramostim) son comparables en eficacia. Asimismo, filgrastim y lenograstim tienen una eficacia similar en la prevención y tratamiento de la NF.

Pegfilgrastim fue similar a filgrastim en los ensayos de registro, pero un análisis post-hoc combinado de estos estudios sugiere que pegfilgrastim es significativamente mejor en la reducción de la incidencia de NF que filgrastim (RR 0,56; IC95%: 0,35 a 0,89) (72). En un metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados, pegfilgrastim redujo el riesgo de NF un 36% más que filgrastim (RR 0,64; IC95%: 0,43 a 0,96) (73).

Recientemente, han sido aprobados en Europa dos biosimilares de Filgrastim: el XM02 y el EP2006 (Tabla I). Un metaanálisis de 3 ensayos aleatorizados muestra que filgrastim XM02 es similar en eficacia al filgrastim (74). Varios ensayos fase I y un estudio fase III que incluyen datos de farmacodinámica y farmacocinética, indican que filgrastim EP2006 es similar al filgrastim (75).

Filgrastim

La administración de *Filgrastim* (G-CSF) debería iniciarse entre 24-72 horas después de completar la quimioterapia en una dosis diaria de 5 mcg/kg y debería mantenerse hasta la recuperación de neutrófilos a cifras normales o cercanas a la normalidad ($\geq 1.500/\text{mm}^3$).

—La administración de CSF durante un periodo definido de 5 ó 7 días también es eficaz y seguro (76,77). Sin embargo, varios estudios observacionales publicados recientemente (78-80) indican que más de 7 días de G-CSF es más efectivo que 5 ó 7 días en reducir el riesgo de neutropenia febril, el riesgo de hospitalización, la incidencia de complicaciones infecciosas y el consumo de antibióticos.

—Se ha observado que retrasar el inicio de la administración de G-CSF diario (>72 horas) aumenta la profundidad y duración del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), retrasa la recuperación del RAN, aumenta la duración de la neutropenia grado IV, y aumenta la incidencia y duración de la NF (81,82).

—La dosis de filgrastim puede redondearse o ajustarse a la dosis de los viales comercializados según el peso del paciente.

Pegfilgrastim

La forma pegilada de G-CSF, *Pegfilgrastim*, debería administrarse a las 24 horas de completar el tratamiento quimioterápico una vez cada 21 días en una única dosis de 6 mg por ciclo de tratamiento. No hay suficiente evidencia por el momento para recomendar el uso de pegfilgrastim en esquemas semanales o en administraciones menores de 2 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293-306.
- Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994; 21(2 Suppl 3): 3-8.
- Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1983; 51(6): 1101-6.
- Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998; 25(3 Suppl 7): 43-6.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(6): 409-417.
- García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(37): 4686-94.
- Vekeman F, Bookhart BK, White J, McKenzie RS, Duh MS, Piech CT, et al. Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion* 2009; 49(5): 895-902.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 438-47.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med* 1999; 340(7): 525-33.
- Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, McKerracher K, Souetre E. Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. Canadian Cost of Transfusion Study Group. *CMAJ* 1996; 154(10): 1501-8.
- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009; 14(Suppl 1): 43-56.
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168(21): 2377-81.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4996-5010.
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
- Aapro MS, Link H. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008; 13(suppl 3): 33-36.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 2.2011. 21-12-2010. <http://guidelines.nccn.org/epc-guideline/guideline/id/EDDAC6A8-9CDE-B334-F2EB-B9C9062EB883?jumpTo=false#>
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2865-74.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2486-94.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16): 1211-20.
- Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28(6): 801-31.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10): 708-14.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1155-66.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3412-25.
- Quirt I, Robeson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Dolan S, et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4126-34.
- Cazzola M. Mechanisms of anaemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol* 2000 Nov; 17 Suppl 1: S11-S16.
- Ford PA, Mastoris J. Strategies to optimize the use of erythropoietin and iron therapy in oncology patients. *Transfusion* 2004 Dec; 44(12 Suppl): 15S-25S.
- Henry DH. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO? *Oncologist* 1998; 3(4): 275-8.
- Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005; 11(1): 14-23.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to

- recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1301-7.
30. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12(2): 231-42.
 31. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627-32.
 32. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1611-8.
 33. Pedrazzoli P, Farris A, Del PS, Del GF, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1619-25.
 34. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 97-105.
 35. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5960-72.
 36. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9392): 1255-60.
 37. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. *J Clin Oncol* 2007.
 38. Smith RE, Aapro MS, Ludwig H, Pinter T, Smakal M, Ciuleanu TE, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1040-50.
 39. Hedenus M, Adriansson M, San MJ, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122(3): 394-403.
 40. US Food and Drug Administration. Press release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. 2008. Internet Communication
 41. Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen H. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10. *Eur J Cancer* 2007; 5[Suppl (6)] Abstract.
 42. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 317-25.
 43. Muñoz-Langa J. Seguridad en el tratamiento de la anemia. *Calidad de Vida en Oncología* 2010; 8: 38-53.
 44. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, Butler D, Fishkin E, Henry DH, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9377-86.
 45. Moebus V, Lueck H, Thomssen C, Harbeck N, Nitz U, Kreienberg R, et al. The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell (RBC) transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 25[18S]; 569. Abstract.
 46. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 592-598.
 47. Pirker R, Ramlau RA, Schuetz W, Zatloukal P, Ferreira I, Lillie T, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2342-2349.
 48. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299(8): 914-24.
 49. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9674): 1532-42.
 50. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(11): E62-71.
 51. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodenough LT. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28(6): 801-31.
 52. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry DH, Fleishman A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2838-2847.
 53. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102(2): 301-315.
 54. Seidenfeld JPM, Bohlius J, Weingart O, et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. Comparative Effectiveness Review No 3. Internet Communication.
 55. Sinclair AM, Coxon A, McCaffery I, Kaufman S, Pawletz K, Liu L, et al. Functional erythropoietin receptor is undetectable in endothelial, cardiac, neuronal, and renal cells. *Blood* 2010; 115(21): 4264-4272.
 56. Swift S, Ellison AR, Kassner P, McCaffery I, Rossi J, et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115(21): 4254-4263.
 57. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Grisham WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431-9.
 58. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(3): 479-484.
 59. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy

- with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 634-41.
60. Radosavljevic D, Golubic I, Gavrilovic D, Kezic I, Jelic S. Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? *J BUON* 2009; 14(2): 203-9.
 61. Sarosy GA, Hussain MM, Seiden MV, Fuller AF, Nikrui N, Goodman A, et al. Ten-year follow-up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor-prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2010; 116(6): 1476-84.
 62. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(2): 129-46.
 63. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, Kuderer NM, Dale D, Crawford J, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(4): 343-51.
 64. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003189. DOI: 10.1002/14651858.CD003189.pub4.
 65. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 400-11.
 66. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3158-67.
 67. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198-214.
 68. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Masciaux C, Meert AP, Jacqy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002 Apr; 10(3): 181-8.
 69. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(1): 31-8.
 70. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198-214.
 71. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4): CD003189. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003189.pub4>. 2008.
 72. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J and Renwick JJ. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of Pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep* 2003; 10(3): 715-724.
 73. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R and Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9): 2283-2295.
 74. Engert A, del Giglio A, Bias P, Lubenau H, Gatzemeier U, Heigener D. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009; 32(10): 599-604.
 75. Gascon P, Fuhr U, Sörgel F, Kinzig-Schippers M, Makhson A, Balsler S, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1419-29.
 76. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1554-62.
 77. Ribas A, Albanell J, Bellmunt J, et al. Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1573-1580.
 78. Almenar D, Mayans J, Juan O, Garcia Bueno JM, Jalon Lopez JI, Frau A, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain. Results of the LEARN study. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 280-286.
 79. Von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, Lyman GH, Pousa AL, Bacon P, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 608-617.
 80. Marina J, Carabantes FJ, Escrivá de Romani S, Pernas S, Cantos B, Carañana V, et al. Current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors for preventing chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients in Spain. *Eur J Cancer* 2009; 7(Suppl 1): 181 (abst P-3019).
 81. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, Jones SE, Shoemaker D, Pupa MR, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8(11): 1117-1124.
 82. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, Hatzichristou E, Demiri S, Plataniotis G, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999; 56(1): 28-35.

Denosumab en el tratamiento de la pérdida de masa ósea

B. MELLADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido frente al ligando del activador del receptor nuclear-kappa B (*receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand*, RANKL), aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en la mujer post-menopáusica (1,2) y, en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento hormonal (3). Este anticuerpo es un avance altamente relevante por al menos dos motivos: a. tiene un mecanismo de acción novedoso, el bloqueo de RANKL, que puede aportar una alta eficacia; y b. su indicación en prevención de pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata representa la primera oportunidad de afrontar con éxito la morbilidad asociada a este problema. Hasta ahora se había prestado relativamente poca atención a esta morbilidad en varones, pero sin embargo su magnitud es al menos similar a la que padecen las mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de aromatasa. El equilibrio entre la formación-reabsorción ósea está regulada por los andrógenos, que activan la formación de hueso, y los estrógenos que inhiben su reabsorción. El déficit de ambas hormonas tiene como consecuencia la pérdida de masa ósea. En pacientes con cáncer de próstata el tratamiento con supresión androgénica induce un incremento de la reabsorción, reduce la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de fracturas. El efecto en la pérdida de masa ósea es similar independientemente del tipo de castración utilizada y aumenta a mayor duración del tratamiento hormonal. Un efecto similar se ha observado en mujeres afectas de cáncer de mama que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa (Fig. 1).

Denosumab se une con elevada especificidad y afinidad a RANKL, impidiendo así su unión a RANK, lo que tiene como consecuencia la inhibición de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos. De administración subcutánea, denosumab presenta una biodisponibilidad cercana al 100%. Un aspecto de importancia práctica para pacientes con cáncer de próstata es que no precisa ajuste de dosis por la función renal (4). Las

dosis utilizadas para el tratamiento de la pérdida de masa ósea es de 60 mg subcutáneo, cada 6 meses, asociada a suplementos de calcio y vitamina D.

La aprobación de denosumab para la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata se basa en los resultados un ensayo fase III aleatorizado frente a placebo de pacientes no metastásicos (3). El objetivo principal de este estudio fue medir la eficacia en el cambio de densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar a los 2 años de tratamiento. Se incluyeron 1.468 pacientes (734 por brazo). Denosumab fue más efectivo que el placebo para prevenir la pérdida de masa ósea. A los 2 años, los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio presentaron un aumento en la DMO de la columna lumbar un 7% superior que los que recibieron placebo (5,6 vs. -1%, $p < 0,001$). Denosumab indujo también un aumento significativo de la DMO en cadera, cuello femoral y radio respecto a placebo. Además, redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebral a los 12, 24 y 36 meses. La incidencia acumulativa de nuevas fracturas a los 36 meses fue del 3,9% en el grupo de placebo frente al 1,5% en el de denosumab, lo que representó una disminución de 62% (RR: 0,38; $p = 0,006$). El diagnóstico de más de 1 fractura fue también significativamente superior para el grupo placebo. La aparición de una nueva fractura en cualquier localización a los 3 años fue inferior en el grupo de denosumab (7,2%) frente al placebo (5,2%), sin que se alcanzara la significación estadística. No se observaron diferencias entre ambos grupos en el tiempo hasta la aparición de la primera fractura clínica. En cuanto a la toxicidad, se reportaron en el estudio un 34,6 y un 30,6% de efectos adversos graves en los grupos placebo y tratamiento, respectivamente. No se observaron casos de osteonecrosis mandibular.

En un ensayo fase III en mujeres afectas de cáncer de mama no metastásico en tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa, las pacientes se aleatorizaron a placebo ($n = 125$) frente denosumab ($n = 127$). El objetivo fue demostrar cambios en DMO en columna lumbar a los

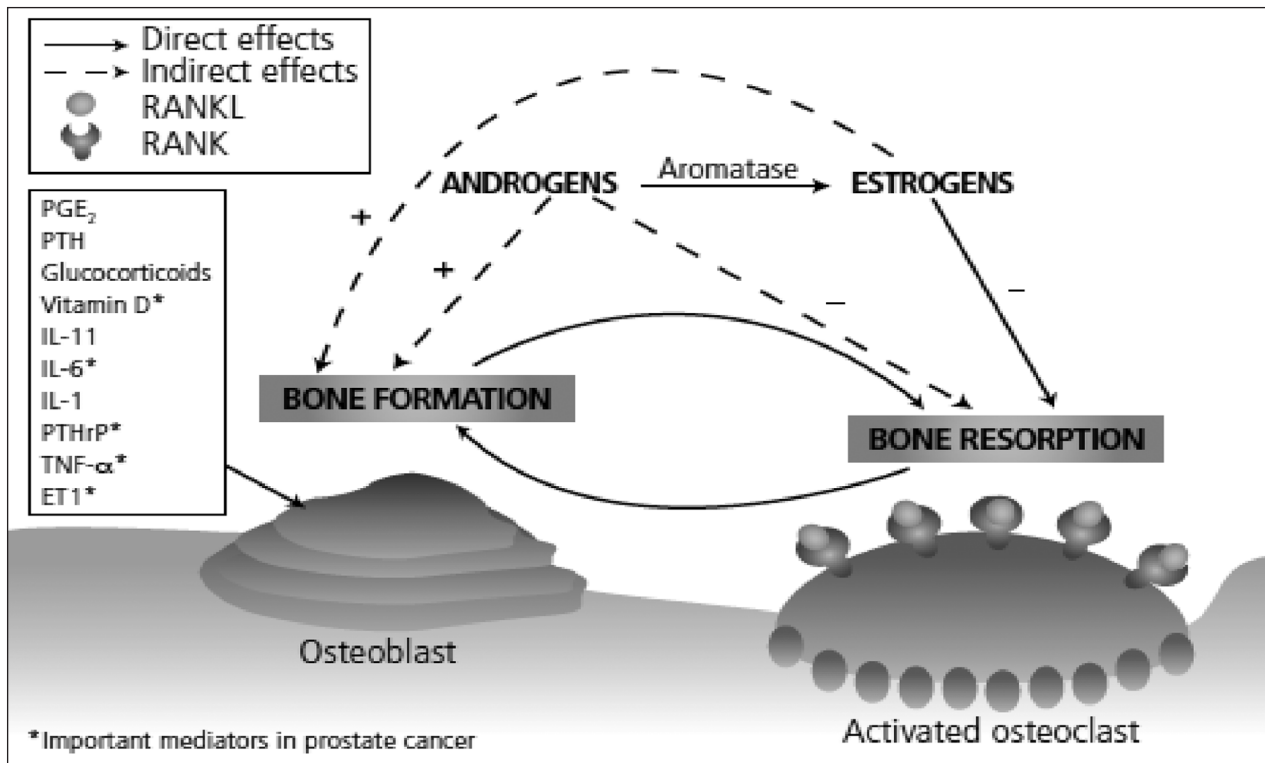


Fig. 1.

12 meses. Denosumab aumentó de forma significativa la DMO a los 12 y a los 24 meses (5). El estudio de subgrupos (duración y tipo de inhibidor de la aromatasa, tratamiento previo con tamoxifeno, edad, tiempo desde la menopausia, índice de masa corporal y T-score) mostró beneficio del denosumab en todos ellos (6).

En conclusión, la administración semestral de denosumab en pacientes con cáncer de próstata no metastásico en tratamiento con supresión androgénica y en mujeres con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasa adyuvante, es eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea. Además, en cáncer de próstata reduce de forma significativa la inducida aparición de nuevas fracturas vertebrales. En base a estos resultados, es enteramente factible esperar que la próxima introducción de denosumab en la práctica clínica reducirá la importante morbilidad relacionada con el tratamiento hormonal y con ello mejorará en la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings SR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
2. Lewiecki ME, Denosumab Update. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 369-73.
3. Smith MR, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-55.
4. Prolia package insert. Thousand Oaks, CA: Amgen Manufacturing Ltd; 2010
5. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-82.
6. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, Kim D. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009 118: 81-7.

Denosumab en el tratamiento de las metástasis óseas

E. ASENSIO, A. RODRÍGUEZ-LESCURE¹

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante. ¹Hospital Universitario de Elche. Alicante

La aparición de metástasis óseas es especialmente frecuente en estadios avanzados del cáncer de próstata, pulmón y mama así como en mieloma múltiple, estando presente hasta aproximadamente en el 75% de los casos de los pacientes con enfermedad metastásica. La afectación metastásica ósea supone en muchas ocasiones además de la aparición de dolor, hipercalcemia y otros Eventos Relacionados con el Esqueleto (ERE) como son las fracturas óseas, la compresión medular, la necesidad de radioterapia o de cirugía óseas.

Las metástasis óseas asociadas al cáncer de mama suelen presentarse como lesiones osteolíticas (destrucción ósea relacionada con el aumento de la resorción ósea), mientras que las asociadas al cáncer de próstata son con mayor frecuencia osteoblásticas (incremento de la formación ósea).

Tras la aprobación y el uso generalizado de los bisfosfonatos en los pacientes con afectación ósea metastásica el número de los eventos óseos relacionados con dicha afectación se ha visto drásticamente disminuido. En la actualidad y en nuestro entorno, el bisfosfonato de más amplio uso es el ácido zoledrónico, que disminuye la resorción ósea e incrementa la mineralización del hueso con un perfil de toxicidad aceptable. Dentro de los efectos adversos más frecuentemente observados con su utilización prolongada se encuentran la osteonecrosis mandibular (que influye de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes) y la nefrotoxicidad (que requiere ajuste de dosis).

A pesar de la dilatada experiencia con bisfosfonatos existen aún una serie de cuestiones que permanecen sin respuesta, siendo las más importantes la duración de la administración de ácido zoledrónico en los pacientes con metástasis óseas y la frecuencia de su administración. Además, en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama también existen datos que avalan su utilización (aunque a día de hoy su empleo no constituya un estándar), ya sea en la prevención de pérdida de masa ósea en mujeres que reciben hormonoterapia o por su posible efecto antitumoral (1).

Aunque en el momento actual los bisfosfonatos son el "gold standard" en el tratamiento de las metástasis óseas, en los últimos tiempos han aparecido nuevos fármacos entre los cuales denosumab es uno de los más estudiados.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra RANK-L (ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kappaB, citokina perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral, TNF).

Las células tumorales en condiciones fisiológicas estimulan a las células estromales y a los osteoblastos para secretar RANK-L que se une a RANK presente en la superficie de los osteoclastos, activándolos. De esta manera aumenta la resorción ósea, que además libera factores de crecimiento que estimulan a las células tumorales. Así, se crea un medio "fértil" para la proliferación de las células tumorales creando un círculo vicioso que lleva a la progresión tumoral. Denosumab, al unirse a RANK-L evita la activación de los osteoclastos y de este modo detiene el círculo e inhibe la resorción ósea (2).

Durante el desarrollo de este fármaco se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos:

—El primer ensayo clínico fase II fue publicado en 2007 (3). En él se incluyeron 255 mujeres con afectación metastásica ósea de cáncer de mama que no habían recibido previamente bisfosfonatos. En este ensayo, con el fin de conocer la eficacia y seguridad de diferentes dosis de denosumab, las pacientes fueron asignadas a 6 diferentes cohortes (5 pertenecientes al grupo de denosumab (administrado subcutáneo cada 4 semanas a dosis de 30, 120 ó 180 mg o cada 12 semanas a dosis de 60 o 180 mg) y 1 al de ácido zoledrónico), siendo el objetivo primario el porcentaje de cambio en el marcador de recambio óseo N-telopéptico urinario corregido por la creatinina urinaria (uNTx/Cr) desde el inicio del tratamiento a la semana 13. En los resultados se observó que un 74% de los pacientes tratados con denosumab alcanzó una reducción de más de 65% en los niveles de

uNTx / Cr mientras que sólo un 63% de los tratados con bisfosfonatos consiguió esa reducción. Además, también se objetivó una menor frecuencia de eventos óseos relacionados con el esqueleto en los pacientes tratados con denosumab frente a los tratados con bisfosfonatos iv (9 vs. 16%), aunque éste no era un objetivo primario del estudio. Respecto a la dosis óptima, fue con 120 mg sc cada 4 semanas con la mínima dosis que se obtuvo la máxima supresión del recambio óseo en una mayor proporción de pacientes por lo que es ésta dosis la que se usaría para los ensayos de registro.

—El segundo ensayo fase II se publicó en 2009 (4). En él se incluyen 111 pacientes con metástasis óseas de carcinoma (excepto pulmón) o mieloma múltiple que a pesar de estar siendo tratados con bisfosfonatos iv continuaban presentado niveles de uTNx elevados. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir denosumab 180 mg sc cada 4 o cada 12 semanas o continuar con bisfosfonatos iv cada 4 semanas (además se estratificaron por tipo de tumor y por niveles de uTNx). En la semana 13 de tratamiento, el 71% de los pacientes tratados con denosumab había conseguido disminuir los niveles de uTNx a menos de 50 nmol/l BCE/mM creatinina frente al 29% de los tratados con bisfosfonatos ($p < 0,001$) y en la semana 25, este descenso se mantenía en el 64% del grupo de denosumab versus el 37% de bisfosfonatos ($p = 0,01$). Igualmente y a pesar de no tratarse de un objetivo primario, los eventos óseos fueron menores en el grupo de denosumab (8% vs 17%).

En ambos ensayos, los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Posteriormente se han llevado a cabo 3 ensayos clínicos fase III. Uno de ellos ha sido publicado recientemente en diciembre de 2010 (5). En él 2046 pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas son randomizadas a recibir 120 mg de denosumab sc cada 4 semanas o 4 mg ácido zoledrónico iv cada 4 semanas. En este caso el objetivo primario sí es el tiempo al primer evento óseo (no inferioridad de denosumab frente a ácido zoledrónico), objetivándose mayor tiempo para denosumab ($p = 0,01$), lo que también ocurre en un subanálisis de superioridad, pero esta vez como objetivo secundario. Igualmente, la reducción en los marcadores de recambio óseo también fue mayor para denosumab. Sin embargo, en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y efectos adversos no hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque sí que hay mayor número de eventos renales con ácido zoledrónico.

Los resultados de los otros 2 ensayos no se han publicado aún, únicamente se han presentado en reuniones científicas. Uno de ellos (6) incluye 1901 pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata y los resultados

son similares al comentado previamente para mujeres con cáncer de mama, observándose retraso en el primer evento óseo con denosumab, siendo superior denosumab a ácido zoledrónico (no inferioridad como objetivo primario y superioridad como secundario). El tercer ensayo fase III (7), en el cual 1.776 pacientes con tumores sólidos con metástasis óseas (no mama ni próstata) o mieloma múltiple también son aleatorizados a recibir denosumab o ácido zoledrónico alcanza la significación estadística en la no-inferioridad de denosumab frente a ácido zoledrónico, aunque no llega a alcanzarla en superioridad ($p 0,06$).

Actualmente 2 ensayos clínicos fase III están en curso (uno de ellos en cáncer de mama y otro en cáncer de próstata) con el fin de evaluar el efecto de denosumab en la prevención de las metástasis óseas en aquellos pacientes que aún no las presentan.

Se puede concluir, a fecha de hoy, que con los resultados disponibles en el momento actual denosumab es al menos no inferior, si no superior, a ácido zoledrónico en retrasar el tiempo del primer evento óseo en los pacientes con metástasis óseas con un buen perfil de efectos adversos y la comodidad de uso que supone la vía subcutánea, fundamentalmente en aquellos pacientes que no estén recibiendo tratamiento quimioterápico intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fournier M. Denosumab: Second chapter in controlling bone metastases or a new book? *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5127-31.
2. Lipton A, Goessl C. Clinical Development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastases. *Bone* 2011; 48(1): 96-9.
3. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4431-7.
4. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1564-71.
5. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-9.
6. Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 951s, (suppl; abstr LBA4507).
7. Henry D, Von Moos R, Vadhan-Raj S, et al. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. Presented at ECCO 15- ESMO 34 European Multidisciplinary Congress. Berlin, Germany. 2009; 20-4.

Eficacia de panitumumab en combinación con quimioterapia en el cáncer colorrectal

R. SALAZAR SOLER

Servicio de Oncología Médica. ICO-H. Duran i Reynals. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Panitumumab, es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se une con alta afinidad y especificidad al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Panitumumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCRm que exprese el EGFR con KRAS no mutado (*wild-type*), tras el fracaso a regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (1).

El estudio clínico PRIME, estudio de fase 3, abierto y aleatorizado se evaluó la eficacia y la seguridad de panitumumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes CCRm según el estado del KRAS tumoral. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir 6 mg/kg de panitumumab y FOLFOX4 cada 2 semanas o FOLFOX4 solo, cada dos semanas. La variable principal fue la SLP y las variables secundarias fueron la SG, la tasa de respuesta objetiva y la seguridad (2).

Se determinó el estado KRAS en el 93% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 40% pacientes presentaban tumores con KRAS mutado. Entre los pacientes con tumores con KRAS no mutado, la SLP fue significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFOX4 que en los que recibieron solo FOLFOX4, con HR de 0,80 (IC del 95%: de 0,66 a 0,97; $p = 0,02$). La SLP mediana fue de 9,6 meses en el grupo de panitumumab y FOLFOX4, mientras que para el grupo de FOLFOX4 solo fue de 8,0 meses. Entre los pacientes con tumores con KRAS mutado, la SLP fue significativamente más corta en los pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFOX4 que en los que recibieron solo FOLFOX4 (HR = 1,29 [IC del 95%: de 1,04 a 1,62]; $P = 0,02$), con una SLP mediana de 7,3 meses en el grupo de panitumumab y FOLFOX4, comparado con 8,8 meses en el grupo de FOLFOX4 solo (2).

Los AA de grado 3/4 más frecuentes (grupo de panitumumab frente a control) notificados en pacientes con KRAS no mutado incluyen toxicidad cutánea (36%

frente a 2%), neutropenia (42% frente a 41%) y diarrea (18% frente a 9%) (2).

En un estudio de fase 2, estudio 20060314, de un solo brazo, se evaluó la respuesta función del estado de KRAS en pacientes con CCRm que recibían tratamiento de primera línea, con 6 mg/kg de panitumumab en combinación con FOLFIRI. La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva y las variables secundarias, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, la SLP y la seguridad. En el momento del análisis primario, el 94% de los pacientes incluidos fueron evaluables por el estado del KRAS, de los cuales el 41% presentaban tumores con KRAS mutado. Las tasas de respuesta fueron del 56,5 y 37,9% en los pacientes con tumores con KRAS no mutado y mutado, respectivamente, con una odds ratio de 2,12 (IC del 95%: de 1,02 a 4,45) (3).

El estudio 20050181, ensayo de fase 3, abierto y aleatorizado se evaluó la eficacia y la seguridad de panitumumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm según el estado del KRAS. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 1:1 para recibir 6 mg/kg de panitumumab con FOLFIRI cada dos semanas o FOLFIRI solo cada dos semanas. Las covariables principales fueron la SLP y la SG según el estado del KRAS. En las variables adicionales se incluyeron la TRO, los resultados notificados por el paciente y la seguridad (4).

Se determinó el estado de KRAS en el 91% de los pacientes donde el 45% de los pacientes presentaban tumores con KRAS mutado. Entre los pacientes con tumores con KRAS no mutado, la SLP fue significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFIRI que en los que recibieron solo FOLFIRI, con un hazard ratio de 0,73 (IC del 95%: 0,59 a 0,90; $p = 0,004$). La mediana de SLP fue de 5,9 meses en el grupo de panitumumab y FOLFIRI, mientras que para el grupo de FOLFIRI solo fue de 3,9 meses. La diferencia de la SG entre los pacientes que recibieron panitumumab y FOLFIRI y los

que recibieron FOLFIRI solo, no fue significativa (HR = 0,85 (IC del 95%: de 0,70 a 1,04; p = 0,12), con una mediana de SG de 14,5 meses en el grupo de panitumumab y FOLFIRI, comparado con 12,5 meses en el grupo de FOLFIRI solo (4).

Los AA de grado 3/4 más frecuentes (grupo de panitumumab frente a control) notificados en pacientes con tumores con KRAS no mutado incluyen toxicidad cutánea (37% frente a 2%), neutropenia (20% frente a 23%) y diarrea (14% frente a 9%) (4).

Los resultados notificados por el paciente se evaluaron utilizando los instrumentos de puntuación de salud global (OHR- Overall Health Rating) y el índice del estado de salud (HSI- Health State Index) del EQ-5D y estuvieron disponibles para 537 y 421 pacientes con tumores con KRAS no mutado y mutado, respectivamente. En pacientes con tumores con KRAS no mutado hubo una diferencia significativa a favor del grupo de panitumumab más FOLFIRI en comparación con el grupo de FOLFIRI solo, basándose en el instrumento OHR del EQ-5D (p = 0,0065), y no hubo diferencias entre los grupos según el instrumento HSI del EQ-5D (p = 0,17). En pacientes con tumores con KRAS mutado, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento según los instrumentos OHR del EQ-5D (p = 0,16) y HSI del EQ-5D (p = 0,055) (4).

Estudio pivotal en monoterapia, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, y controlado llevado a cabo en 463 pacientes con cáncer colorrectal metastático que no respondían a la quimioterapia estándar. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria 1:1 a recibir panitumumab 6 mg/kg IV cada 2 semanas más el mejor tratamiento de soporte (MTS), definido como el mejor cuidado paliativo excluyendo agentes antineoplásicos o MTS. El criterio de valoración principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En este estudio de fase III se intentaron identificar factores predictivos de eficacia y se analizó el biomarcador KRAS (presencia/ausencia de mutaciones) de los pacientes incluidos en el estudio. De los 463 pacientes incluidos en el estudio, 427 (92%) fueron incluidos en el análisis de KRAS identificando mutaciones en KRAS en el 43% (184/427) de los pacientes. Los resultados del estudio mostraron (5):

—Panitumumab en pacientes con KRAS no mutado supuso una reducción de la probabilidad de progresión de la enfermedad o muerte en un 50%.

- Grupo KRAS no mutado: hazard ratio de la SLP 0,49 (IC 95%: 0,37 a 0,65).

- Grupo KRAS mutado: hazard ratio de la SLP 1,07 (IC 95%: 0,77 a 1,48).

—Los pacientes con KRAS no mutado tratados con panitumumab doblaron la mediana de la SLP (16 sema-

nas vs. 8 semanas), no observándose diferencias en la mediana de la SLP en el grupo KRAS mutado.

—Se observó control de la enfermedad en un 51% de los pacientes con KRAS no mutado tratados con panitumumab.

- En el grupo KRAS no mutado la tasa de respuesta en el grupo panitumumab fue del 17% frente al 0% en el grupo MTS, no obstante, no se observaron respuestas en ninguno de los dos grupos de tratamiento en los pacientes con KRAS mutado.

- Asimismo, en el grupo KRAS no mutado la tasa de enfermedad estable fue del 34% en el grupo panitumumab y del 12% en el grupo MTS, siendo del 12% y 8% respectivamente en el grupo KRAS mutado.

Las toxicidades de piel, hipomagnesemia y diarrea fueron los acontecimientos adversos más comúnmente observados, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la toxicidad dermatológica, que ocurrió en un 90% de los pacientes en el grupo panitumumab. Se interrumpió el tratamiento con panitumumab en dos pacientes: uno por hipersensibilidad grado 2 y otro por toxicidad dermatológica. Ningún paciente dio positivo en el test de anticuerpos antipanitumumab y no se observaron reacciones a la infusión de grado 3/4. De manera coherente con la mayor exposición al fármaco (media de infusiones: 10 y 4,9 en el grupo KRAS no mutado y mutado, respectivamente), las toxicidades grado 3 relacionadas con el tratamiento ocurrieron mayormente en el grupo KRAS no mutado. No se observaron diferencias significativas en la toxicidad entre el grupo KRAS no mutado y la población global (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vectibix® (panitumumab). Ficha Técnica. Laboratorios Amgen.
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX 4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705.
3. Köhne CH, Mineur L, Greil et al. Primary analysis of a phase 2 study (20060314) combining first-line panitumumab with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Poster presented at Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010; Orlando, Florida.
4. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase 3 trial 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.
5. Amado AG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-34.

Factores pronóstico y predictivos en primera línea de cáncer de pulmón

R. GARCÍA CAMPELO, G. ALONSO-JÁUDENES CURBER, A. MILENA ROLDÁN, L. SANDE SARDINA, M. QUINDÓS VARELA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo una enfermedad de pronóstico sombrío, con una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 15% a pesar de los últimos y prometedores avances diagnósticos y terapéuticos (1). En el año 2007 en España se produjeron 19.992 muertes por cáncer de pulmón, 17.914 en varones y 2.798 en mujeres (2). El carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) supone alrededor del 75% de los casos diagnosticados de cáncer de pulmón y la mayoría de los pacientes con esta variedad histológica se diagnostican en fase localmente avanzada o metastásica.

En la práctica clínica habitual la selección de tratamiento se basa en cuatro principios básicos y ampliamente reconocidos, como son: la evidencia científica disponible, las características clínicas del paciente, la preferencia del paciente y en último término la propia experiencia y preferencia del equipo médico responsable (3). La realidad es que esta selección resulta poco eficaz a la hora de predecir evolución y respuesta terapéutica de forma individualizada, por lo que la identificación y diferenciación de factores con valor pronóstico y/o valor predictivo se ha convertido en un objetivo prioritario de la investigación en oncología.

MUTACIONES DE EGFR E INHIDORES TIROSIN-KINASA DE EGFR

Los fármacos inhibidores de actividad tirosín-kinasa (ITK) de EGFR han demostrado beneficio clínico en poblaciones no seleccionadas de pacientes con CPNM en segunda y tercera línea de tratamiento (4), beneficio mucho más llamativo en distintos subgrupos de población, como pacientes no fumadores, etnia asiática, histología adenocarcinoma o sexo femenino.

En los últimos años, uno de los campos de investigación más prometedores ha sido la caracterización de las diferencias moleculares en el EGFR de los pacientes con CPNM que presentan sensibilidad a estos fármacos. En el año 2004, tres grupos de investigación, de forma

casí simultánea, identificaron mutaciones somáticas en el dominio tirosín kinasa de EGFR, asociadas con elevadas tasas de respuesta a ITKs (5-7). La mayoría de estas mutaciones “sensibilizantes”, que suponen aproximadamente el 85% de todas las mutaciones de EGFR en CNMP, incluyen las deleciones del exon 19 y la sustitución en el exon 21 que reemplaza leucina 858 por arginina (L858R) (8).

Los resultados de múltiples estudios realizados (9) demostraron que estas mutaciones se observaban más frecuentemente en grupos de pacientes con características clínicas asociadas a sensibilidad a ITK (sexo femenino, adenocarcinomas, etnia asiática y pacientes no fumadores).

Estudios más recientes en población portadora de mutaciones de EGFR tratados con quimioterapia vesus ITK como primera línea de tratamiento, demuestran de forma repetida un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta a favor del tratamiento de primera línea con ITK (10-12). En el estudio IPASS (10) llevado a cabo en población asiática (79% mujeres y 93,6% no fumadores), el subgrupo de pacientes portadores de mutaciones de EGFR obtuvieron una respuesta del 71,2% con gefitinib frente al 47,3% observado en el grupo de pacientes que recibieron paclitaxel y carboplatino; la SLP fue estadísticamente superior en la rama de gefitinib con una supervivencia global (SG) similar en ambas ramas de tratamiento (SG 23 m). En dos estudios fase III publicados posteriormente en pacientes asiáticos portadores de las mutaciones de EGFR (11,12), el uso de gefitinib en primera línea frente a quimioterapia también demostró un beneficio significativo en SLP (9,2-10,8 meses en pacientes tratados con gefitinib frente a 5,4-6,3 meses en pacientes tratados con quimioterapia).

En la propia experiencia del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) (13), el análisis prospectivo de las mutaciones de EGFR en población caucásica española alcanzó una frecuencia del 16% en 2.105 muestras analizadas de distintos centros españoles. Estas muta-

ciones se detectaron más frecuentemente en mujeres de edades superiores a 60 años, nunca fumadores o exfumadores y portadores de histología adenocarcinoma. De los 350 pacientes portadores de las mutaciones de EGFR, 217 recibieron tratamiento con erlotinib. El 12,2% de los pacientes presentó respuesta completa, el 58,4% respuesta parcial, con una tasa de respuesta global del 70,6%. La estabilización de la enfermedad ocurrió en un 19,5% de los casos y un 10,2% los pacientes presentaron progresión de la enfermedad. La SLP fue de 14 meses y la SG de 27 meses.

En esta línea de investigación, un estudio del GECP ya concluido, del que esperamos resultados en los próximos meses, el estudio EURTAC que compara en primera línea en pacientes con mutación EGFR quimioterapia convencional vs erlotinib, aportará información definitiva en el contexto del tratamiento de primera línea con ITKs en población caucásica portadora de mutación EGFR.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI EGFR

Otra estrategia anti EGFR que ha sido evaluada en CNMP incluye el uso de anticuerpos monoclonales como el Cetuximab. Hasta la fecha, manejamos resultados de dos ensayos fase III en primera línea de tratamiento que analizan la combinación de cetuximab con quimioterapia convencional en pacientes con enfermedad estadio IIIB-IV. El estudio FLEX (14) comparó en 1.125 pacientes con al menos una célula tumoral positiva inmunohistoquímicamente para EGFR, cisplatino-vinorelbina con o sin cetuximab. Los resultados muestran un beneficio significativo en términos de SG para el grupo de pacientes que recibieron cetuximab (11,3 frente a 10,1 meses; RR = 0,871; IC del 95% = 0,762-0,996; p = 0,044), aunque no hubo diferencias en la SLP (4,8 meses en ambos brazos) En un segundo estudio con 676 pacientes, se comparó un esquema basado en carboplatino y paclitaxel o docetaxel con o sin cetuximab, y se objetivaron resultados significativos tanto en SLP (4,4 frente a 3,8 meses, p = 0,0036) como tasa de respuesta (27,5 frente a 22,5), sin diferencias estadísticamente significativas en SG (9,7 frente a 8,4 meses; p = 0,17) (15).

Ninguno de los parámetros moleculares analizados hasta la fecha (mutación, número de copias y expresión de EGFR; mutación de KRAS) ha sido útil como factor predictivo de respuesta (16,17). Sólo los pacientes que desarrollan toxicidad cutánea precoz de cualquier grado en las primeras tres semanas de tratamiento tienen una supervivencia significativamente superior (15,0 frente a 8,8 meses; RR = 0,63; IC del 95% = 0,52-0,77; p < 0,0001) (18).

FACTORES PREDICTIVOS Y QUIMIOTERAPIA

Teniendo en cuenta que la piedra angular del tratamiento de la enfermedad metastásica sigue siendo el

cisplatino, durante los últimos años se ha desarrollado una intensa actividad investigadora en la búsqueda de marcadores predictivos de respuesta a platino. En este sentido las vías de reparación del DNA, y distintos genes implicados han constituido el eje de la mayoría de los estudios publicados. Distintos niveles de expresión de tres genes claves como ERCC1, RRM1 y BRCA1 han sido investigados desde un punto de vista de valor pronóstico y desde un punto de vista predictivo. En el estudio GILT, llevado a cabo por el GECP, los pacientes fueron asignados a un brazo control, en el que recibían un esquema estándar basado en docetaxel/cisplatino, o a una rama experimental donde los pacientes con bajos niveles de expresión de ERCC1 recibían docetaxel/ cisplatino, mientras que los pacientes con niveles elevados de ERCC1 recibían un doblete sin platino, en este caso gemcitabina/docetaxel. La tasa de respuestas radiológicas fue del 39,3% para los pacientes en el brazo control y del 50,7% en el brazo genotípico (P = 0,024), sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG, objetivo primario del estudio (19).

BRCA1 se postula como mejor marcador predictivo, dada su potencial capacidad para identificar grupos de población sensibles a platino y a taxanos. El GECP analizó de forma retrospectiva el valor predictivo de los niveles mRNA de ERCC1, RRM1, XPD, y BRCA1 en tumores resecados de 67 pacientes estadios IIB-III NSCLC tratados con platino/gemcitabina con carácter neoadyuvante y cirugía posterior. Para los pacientes con niveles más bajos de mRNA de BRCA1, la mediana de supervivencia no se había alcanzado, era de 37,8 meses para los pacientes con los niveles intermedios, y para aquellos pacientes con los niveles más altos fue de 12,7 meses (p = 0,01) (20) pero de nuevo habrá que esperar a los resultados del estudio fase III prospectivo (BREC) corroborando el potencial valor predictivo de BRCA1.

Los niveles de expresión de Timidilato Sintetasa (TS) también se han correlacionado con resistencia a fármacos incorporados más recientemente a nuestro arsenal terapéutico en primera línea de tratamiento de CNMP como el pemetrexed. Los resultados del estudio de Scagliotti, comparando en primera línea de tratamiento en 1725 pacientes con enfermedad avanzada la combinación de cisplatino/gemcitabina vs cisplatino/pemetrexed, mostraron resultados semejantes en términos de SG (10,3 meses en ambos brazos; HR 0,94). Sin embargo, en el análisis de subgrupos predefinidos, se demostró una interacción significativa entre tratamiento e histología: la SG con cisplatino/pemetrexed fue significativamente superior en adenocarcinomas (12,6 frente a 10,9 meses; RR = 0,84; IC del 95% = 0,71-0,99; p = 0,03), carcinomas de células grandes (10,4 frente a 6,7 meses; RR = 0,67; IC del 95% = 0,48-0,96; p = 0,03) y, en conjunto, en tumores no escamosos (11,8 frente a 10,4 meses; RR = 0,81; IC del 95% = 0,70-0,94; p = 0,005); mientras que cisplatino/gemcitabina demostró mayor eficacia en los carcinomas epidermoides (9,4 frente a 10,8 meses; RR = 1,23; IC del 95% = 1,00-1,51; p = 0,05) (21).

La actividad antitumoral del pemetrexed se debe fundamentalmente a la inhibición de la timidilato sintetasa, enzima que cataliza el paso de 2-deoxiuridina fosfato (dUMP) a timidina-5-fosfato (dTMP), paso clave en el metabolismo de la timidina, nucleótido necesario para la síntesis de ADN. El hecho de que se han hallado niveles más altos de expresión de timidilato sintetasa en tumores escamosos (22,23) puede ser uno de los mecanismos responsables de la actividad diferenciada del pemetrexed en función de la histología.

EML4-ALK

Desde el año 2007, distintas publicaciones han demostrado la existencia de una inversión en el cromosoma 2p que provoca la formación de un producto de fusión constituido por porciones del gen de la proteína-like 4 asociadas al microtúbulo del equinodermo (EML4) y el gen de la ALK24. Desde entonces distintos trabajos han analizado la incidencia de inversiones EML4-ALK en CNMP, que oscila entre un 2-7% (24-25), aunque esta estimación ofrece limitaciones como el tamaño de la base de datos y las distintas metodologías utilizadas en los distintos estudios. De cualquier modo, con los datos que manejamos en estos momentos, la presencia de esta anomalía parece más frecuente en pacientes escasamente fumadores, pacientes con histología adenocarcinoma y raramente coincide con la presencia de otras alteraciones moleculares como mutaciones de EGFR, HER2 o KRAS (26). Crizotinib es una pequeña molécula con actividad competitiva selectiva frente al ATP, inhibiendo el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos/ c-Met, las tirosín quinasa ALK y sus variantes oncogénicas. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio llevado a cabo con crizotinib en 82 pacientes con CPNM, en su mayoría pretratados, y con presencia de la variante de fusión EML4-ALK, objetivándose tasas de respuesta de un 57%, y una probabilidad de SLP a 6 meses de un 72%. Estos resultados, sin duda prometedores, están en fase de evaluación en distintos estudios fase II y fase III en primera y sucesivas líneas de tratamiento en CPNM avanzado (27).

En el momento actual, y ante una enfermedad de pronóstico tan desfavorable como el CNMP, se impone una urgente necesidad de conocimiento y validación de nuevos marcadores predictivos y pronósticos para integrar en nuestra práctica clínica asistencial. El mejor conocimiento de la biología tumoral, así como el diseño de fármacos y estudios clínicos dirigidos a poblaciones específicas, sin duda son parte fundamental del manejo multidisciplinar del CNMP.

BIBLIOGRAFÍA

- Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.
- <http://www.ine.es>
- Gándara D, Lara P, Mack P et al. Individualizing therapy for Non-small-cell lung cancer: a paradigm shift from empiric to integrated decision-making. *Clin Lung Cancer* 2009;10: 148-150.
- Shepherd, F.A, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1458-61.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
- Riely GJ, Pao W, Pham D et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 839-44.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y et al. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 190-8.
- Mok T, Wu YL, Thongpraert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
- Maemondo T, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for NSCL cancer with EGFR mutations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
- 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 EGFR (WJTOG3405): an open label, randomised, phase III trial. *Lancet* 2010; 11: 121-8.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for EGFR mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
- 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.
- Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28: 911-7
- Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 918-27.
- O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer: data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Sup 15S): S408.
- Gatzweiler U, von Pawel J, Vynnychenko I, et al. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study. *The Lancet Oncol* 2011; 12: 30-7.
- Cobo M, Isla D, Massuti B et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2747-54.
- Taron M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2443-9.
- 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.
- Scagliotti G, Monica V, Ceppi P, et al. Baseline thymidylate synthase expression according to histological subtypes of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Sup 15S): S387.

23. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589-96.
24. 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
25. Shinmura K, Kageyama S, Tao H, et al. EML4-ALK fusion transcripts but no NPM-TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TGF-ALK fusion transcripts in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2008; 61: 163-9.
26. Shaw A, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with mutant non-small cell lung cancer harbouring EML4-ALK mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
27. Kwak E, Bang YJ, Camidge R et al. Anaplastic Lymphoma kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-03.

Valoración farmacoeconómica del tratamiento en el cáncer de pulmón

C. CAMPS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

Los avances de los últimos años en el conocimiento de las bases moleculares del cáncer han permitido la identificación de nuevas dianas terapéuticas y nuevos agentes especialmente diseñados contra ellas.

Los recursos son limitados (y cada vez el gasto en sanidad es mayor), y las necesidades tienden a ser ilimitadas, lo que obliga a políticas racionales de optimización de los recursos.

El informe Karolinska, nos proporciona información sumamente relevante:

—El acceso a los nuevos tratamientos tiene un impacto directo sobre la supervivencia. Existen diferencias entre los países europeos en tiempos y nivel de acceso a las nuevas drogas. España es el país junto con Austria y Suiza con el acceso más rápido y amplio. La incidencia del cáncer en Europa está aumentando

—Los fármacos son una pequeña parte del gasto en cáncer (10%) y del gasto total en medicamentos

El gasto sanitario público español es de 50.000 millones de euros, aumentando en los últimos años, alcanzando niveles del 15% del PIB en EE.UU., del 8,5% en los países de la zona euro y del 7,6% en España.

Como consecuencia de las tendencias alcistas del gasto, los sistemas sanitarios están en un dilema sobre su futuro. Los costes del cáncer, son el 6,5% de los gastos generales, si lo comparamos con enfermedades cardiovasculares (14,7%) y respiratorias (13,5%) estas tienen mayor repercusión en los presupuestos y no provocan mayores pérdidas de DALY's; en Europa se perdieron 10 millones de DALY's (17%) en enfermedades cardiovasculares y 3 millones en respiratorias (6%) versus 9 millones con el cáncer (17%) el análisis de los gastos sino contempla los beneficios es un ejercicio perverso, así pues es necesario destacar los elevados beneficios de nuestros tratamientos, en supervivencia y calidad de vida, así como el elevado número de enfermos que mejoran.

Afortunadamente vivimos en un país democrático, regido por un Parlamento donde se discuten los Pre-

supuestos y los fines a los que se destinan las diferentes partidas; compete definir que tipo de sociedad preferimos, que aspectos sociales son más relevantes y que partidas económicas gastar en ellos, es por tanto crucial conocer, qué piensa el ciudadano español sobre el cáncer y como asignar los recursos. Sin disponer de estos datos, ¿cómo conocer si el gasto es excesivo?

Los costes asociados a la investigación de estos fármacos son elevados; el proceso dura 12-15 años, con una tasa de éxito de un medicamento comercializado por cada 10.000 moléculas analizadas, lo que explica, en parte, sus costes, 1.200-1.500 millones de dólares. El coste de las nuevas drogas supera el 10% del gasto farmacéutico y en el futuro alcanzará valores del 40-60%. Debemos asumir todos, nuestra responsabilidad a la hora de la asignación de los recursos y participar en una política de incremento de la efectividad y disminución de costes. En nuestras decisiones debemos introducir el coste de oportunidad, es decir, determinar qué acciones se verán limitadas en función del destino de los recursos.

La evaluación económica de los medicamentos no es un medio para la contención del gasto sino una herramienta que contribuye a su utilización racional. Las autoridades sanitarias del estado deben promover las evaluaciones, una metodología de análisis riguroso que sirva de sustento para las decisiones. Las cuales deberán guiarse por la eficacia, la seguridad y la efectividad clínica. La evaluación económica de las intervenciones sanitarias, es decir, el cálculo de la eficiencia (relación entre costes y beneficios) de una opción terapéutica y su comparación con otras alternativas, permite la toma de las decisiones más acertadas. A la luz de la actividad de los nuevos agentes y su coste, la pregunta más importante es conocer los límites de su uso y los criterios para calificar un beneficio estadístico como clínicamente relevante, en aras de la mayor equidad y justicia en la distribución de la salud.

CONCLUSIONES

El esfuerzo de racionalización del gasto farmacéutico es una empresa en la que todos los vectores estamos responsabilizados.

Es una tarea prioritaria identificar los límites para definir una actuación costo-efectiva.

Los avances en biología molecular nos permitirán “tratamientos personalizados”, mejorando la efectividad.

Los problemas para los clínicos aparecen cuando la opción más eficaz no es la más eficiente, es entonces cuando debe asumir su responsabilidad en la asignación eficiente de los recursos y ser consciente del coste de oportunidad de sus decisiones.

Tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón

L. PAZ-ARES

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

El cáncer de pulmón es el tumor maligno más frecuente. La mayor parte de los casos (> 80%) se incluyen en la categoría de células no pequeñas (CPCNP), incluyendo el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. En este contexto, se recomienda el tratamiento de primera línea con un régimen de quimioterapia basado en platino hasta un máximo de 4-6 ciclos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado varios ensayos clínicos que han explorado el papel del tratamiento de mantenimiento con quimioterapia, terapias dirigidas o vacunas. En esta revisión nos centraremos en los ensayos clínicos de terapia de continuación (usando el mismo régimen que en la inducción), mantenimiento (utilizando el fármaco no platinado del doblete de inducción) y continuación-secuencial (tratamiento con un nuevo fármaco en ausencia de progresión), siguiendo las defi-

niciones de la guía NCCN. En general, los datos actuales no apoyan la quimioterapia de continuación en CPCNP avanzado, aunque los ensayos realizados en este contexto adolecen de escasa potencia estadística. Los ensayos de tratamiento de continuación-secuencial han demostrado una mejoría en la SLP (docetaxel y pemetrexed) y en la supervivencia global (pemetrexed). La terapia de mantenimiento propiamente dicha ha demostrado una mejoría en la supervivencia libre de progresión, sin mejoría en la supervivencia global. Un ensayo clínico con tratamiento de inducción con cisplatino-pemetrexed y terapia de mantenimiento posterior con pemetrexed o placebo ha cerrado el reclutamiento, y sus resultados estarán disponibles en el futuro próximo. En esta revisión discutiremos los pros y contras de terapia de mantenimiento en sus diferentes versiones, incluyendo sus implicaciones en eficacia, seguridad y calidad de vida, selección de pacientes y objetivos.

Nuevas evidencias en el tratamiento anti-EGFR con Gefitinib

M. DÓMINE

Servicio de Oncología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Los resultados de eficacia que se obtienen con la quimioterapia (QT) en el tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado han alcanzado una meseta. Actualmente estamos en la era del tratamiento individualizado del cáncer con lo que podemos seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente mejorando los resultados y obviando tratamientos que no son eficaces y que añaden toxicidad. Hoy en día se puede seleccionar el tratamiento basándonos en la histología del tumor, en las determinaciones moleculares como las mutaciones de distintos genes y en el análisis de expresión de ciertos genes implicados en la reparación del ADN.

De todas estas estrategias destaca la vía del EGFR (*epidermal growth factor receptor*), que se encuentra está sobreexpresada en varios tipos tumorales como el CNMP. EGFR es miembro de la familia de receptores transmembrana HER/ErbB, se activa por diversos ligandos como EGF, EGF-like, TGF- α , neuregulinas, y otros factores de crecimiento que al unirse al dominio extracelular del receptor da lugar a la formación de homodímeros (unión de dos EGFR) o heterodímeros (unión de EGFR y otro receptor de la familia HER/ErbB). Esta dimerización activa la tirosin kinasa del receptor y origina la autofosforilización de ambos dominios del receptor. Estas tirosinas fosforiladas sirven como sitios de unión para diferentes moléculas transductoras de señales citoplasmáticas dando lugar a una cascada de señales intracelulares que regulan la apoptosis, el crecimiento, la adhesión, la migración y la diferenciación celular que conducen a la proliferación celular, angiogénesis y metástasis.

Las mutaciones en el gen de EGFR confieren a este gen la propiedad de actuar como un oncogen dominante. La mutación produce un cambio estructural en el dominio tirosin kinasa en el lugar donde se une el ATP, aumentando la afinidad por el ATP y por tanto conduce a la activación constante del gen, manteniendo la actividad en ausencia del ligando.

Gefitinib es una molécula pequeña que actúa inhibiendo la fosforilación de la tirosina del EGFR inducida por el ligando mediante la competición con el ATP por la unión al dominio intracelular del receptor bloqueando la activación del receptor y la transducción de señales pos-receptor. Las mutaciones de EGFR aumentan la afinidad de gefitinib en el dominio tirosin kinasa aumentando la actividad biológica y la respuesta a gefitinib.

El desarrollo de gefitinib se ha realizado durante la última década desde el estudio fase I, seguidos de estudios fase II en pacientes pretratados, estudios fase III en combinación con QT en primera línea y finalmente estudios fase III comparando gefitinib con diferentes combinaciones de QT en primera línea.

ESTUDIOS EN PACIENTES PRETRATADOS

ESTUDIO FASE I

En un estudio fase I se mostró la actividad de gefitinib en pacientes con CNMP metastático y refractario a QT, siendo la diarrea y el rash los efectos secundarios más importantes (1).

ESTUDIOS FASE II

Gefitinib fue aprobado en Japón tras los resultados de 2 estudios fase II de gefitinib. El estudio IDEAL (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) 1 and 2 en los que se usaron dosis de 250 y 500 mg/día respectivamente. IDEAL 1 (2) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico que estudió la eficacia y seguridad de gefitinib a 250 y 500 mg/día en 210 pacientes con CNMP avanzado que habían recibido una o 2 líneas de QT. Se reclutaron pacientes de 43 centros de Europa, Australia, Sudáfrica y Japón. No se encontraron diferencias significativas en respuestas glo-

bales (RG) entre las dosis de 250 ó 500 mg/día (18,4 vs. 19,0%). Tampoco se observaron diferencias en control de síntomas (40,3 y 37,0%, respectivamente). El análisis planeado previamente entre población japonesa mostró que ambas dosis conseguían una mayor tasa de RG, de manera significativa que la población no japonesa (27,5 vs. 10,4%, $p = 0,0023$). Así mismo un análisis retrospectivo de este estudio en pacientes japoneses mostró una supervivencia mediana (SM) de 13,8 y 11,2 meses, con dosis de 250 y 500 mg respectivamente y 7,6 y 8,0 meses respectivamente en la población total.

El estudio IDEAL 2 (3) tenía el mismo diseño que el IDEAL 1 pero sólo se realizó en 221 pacientes de Estados Unidos. Al igual que el estudio IDEAL 1 no se observaron diferencias en RG entre las dos dosis de 250 o 500 mg/día (12 vs. 9%) y tampoco en SM (7 vs. 6 meses) o en tasa de control de síntomas (43 vs. 35%). Gefitinib, a dosis de 250 mg, se toleró bien y los efectos adversos más frecuentes fueron erupción cutánea (46,6% en el IDEAL 1 y 62% en el IDEAL 2) y diarrea (39,8 y 57%, respectivamente). En la mayoría de casos la toxicidad observada fue grado 1 y 2. Con la dosis de 500 mg/día la tasa de estas toxicidades fue similar pero con una incidencia más alta de toxicidad grado 3 y 4. Basados en estos ensayos se eligió la dosis 250 mg/día para estudios posteriores.

Otros estudios fase II realizados en otros países de Asia como Taiwan (4) y China (5) mostraron unas RG del 33,3% y 27% y una SM de 9,5 y 10 meses respectivamente.

El estudio fase II SIGN (6) (second-line Indication of Gefitinib in NSCLC) fue un estudio aleatorizado en pacientes pretratados en el que se comparó en 141 pacientes, gefitinib (250 mg/día) o docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas) realizado en Europa, Sudamérica y Oriente Medio. El estudio mostró una eficacia similar entre gefitinib y docetaxel con respecto a control de síntomas (36,8 vs. 26%), mejoría de calidad de vida (33,8 vs. 26%), RG (13,2 vs. 13,7%) y SM (7,5 vs. 7,1 meses).

ESTUDIOS FASE III

El ensayo ISEL (7) (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) fue un estudio doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico en el que se comparó gefitinib 250 mg/día con placebo como segunda y tercera línea en 1.692 pacientes de 210 centros de Europa, Asia, Centro y Sudamérica, Australia y Canadá. El estudio no mostró diferencias significativas en SM (5,6 vs. 5,1 meses), Sin embargo, gefitinib mejoró las RG (8% vs. 1,3%; $p = 0,0001$) y el tiempo al fallo de tratamiento (3 vs. 2,6 meses; $p = 0,0006$), comparado con placebo. Los análisis de subgrupos planeado previamente mostraron una mejoría de la SM en los pacientes que nunca habían fumado (8,9 vs. 6,1 meses; HR 0,67; $p = 0,012$) y en pacientes de origen Asiático (9,5 vs. 5,5 meses; HR 0,66; $p = 0,01$) comparado con placebo. Con respecto a las respuestas gefitinib obtuvo un beneficio significativo en los nunca fumadores, mujeres, histología de adenocarcinoma y asiáticos (8).

Estos datos eran consistentes con los análisis de subgrupos de los estudios IDEAL con respecto a las RG. Los análisis exploratorios de biomarcadores mostraron una tendencia a mayor supervivencia en pacientes con alto número de copias con FISH (9). El riesgo de muerte en estos pacientes era un 39% (HR: 0,61; $p = 0,067$) menor que lo pacientes que recibieron placebo. No se encontraron diferencias en supervivencia en pacientes con bajo número de copias de EGFR. En pacientes que recibieron gefitinib hubo diferencias en SM entre los que presentaban alto y bajo número de copias por FISH (8,3 vs. 4,3 meses; HR 0,78) así como en la tasa de RG (16,4% vs. 3,2%). Por el contrario, en pacientes que recibieron placebo se observó una SM menor en pacientes con alto número de copias (4,5 vs. 6,2 meses, HR 1,41). La expresión de la proteína por IHQ también influyó en el resultado, de tal manera que los pacientes que expresaban la proteína tenían una mayor tasa de RG (8,2% vs. 1,5%). El análisis de mutaciones de EGFR mostró que los pacientes que recibían gefitinib y presentaban mutaciones presentaban una tasa de RG significativamente mayor (37,5% vs. 2,6%).

Posteriormente tres estudios fase III han comparado gefitinib con docetaxel. El ensayo INTEREST (10) (Iressa in NSCLC Trial Evaluating Response and Survival vs. Taxotere), es el mayor ensayo clínico que ha comparado un inhibidor tirosin kinasa de EGFR con QT en pacientes pretratados previamente. El objetivo principal fue demostrar no inferioridad de gefitinib en supervivencia, se aleatorizaron 1.466 pacientes de 24 países. El HR de todo el grupo de pacientes de gefitinib vs. docetaxel fue 1,02 por lo tanto se cumplió el objetivo del estudio. Sin embargo, no se observó superioridad en SM de gefitinib sobre docetaxel en pacientes con aumento en el número de copias de EGFR determinado por FISH (HR 1,09; $p = 0,62$). Sorprendentemente, el análisis de subgrupos de características clínicas clásicas (asiáticos, nunca fumadores, adenocarcinomas y mujeres) que habían mostrado un aumento del beneficio en estudios previos de gefitinib, no mostró diferencias entre ambos grupos presentando una larga supervivencia en ambos brazos de tratamiento. Un análisis retrospectivo mostró un aumento significativo en RG y mSLP en pacientes con mutaciones de EGFR (11).

Otros dos estudios fase III más pequeños realizados en Asia han mostrado resultados similares en cuanto a supervivencia entre gefitinib y docetaxel. Un estudio japonés (V-15-32) (12) con 409 pacientes mostró un HR de 1,01 para gefitinib y un estudio coreano ISTANA (13) (Iressa as Second Line Therapy in Advanced NSCLC-Asia) mostró en el brazo de gefitinib un aumento significativo de la SLP (HR: 0,729 $p = 0,0441$) y de la tasa de RG (28,1 vs. 7,6%; $p = 0,0007$). Los resultados de SM (objetivo secundario) no mostraron diferencias significativa (HR: 0,87; $p = 0,43$).

Recientemente se ha presentado un metanálisis de los 4 estudios aleatorizados que han comparado gefitinib vs. docetaxel como tratamiento de segunda línea en CNMP (estudios SIGN, INTEREST, V15-32 y ISTANA). Este análisis realizado sobre 2.174 pacientes mostró una mejoría significativa en RG para gefitinib com-

parado con docetaxel (HR 1,65, $p = 0,0007$) con una SLP y SM similares. La mejor tolerancia, los beneficios en calidad de vida y la administración oral muestra un perfil más favorable para gefitinib comparado con docetaxel (14).

Un estudio Coreano ha comparado gefitinib vs. erlotinib en un estudio fase II. aleatorizado en 96 pacientes que debían de cumplir al menos 3 de estos tres factores (mujer, no fumador o adenocarcinoma). Ambos mostraron una eficacia similar en RG (47,9 vs. 39,6%, $p = 0,411$) y mSLP (4,9 vs. 3,1 meses). Erlotinib presentó más severidad en la toxicidad cutánea grado 2-3 (43,7 vs. 20,3%; $p = 0,003$) (15).

ESTUDIOS FASE III DE COMBINACIÓN CON QT EN PRIMERA LÍNEA

Dos estudios fase III evaluaron la adición de gefitinib a QT estándar en primera línea de enfermedad metastásica en población no seleccionada. El estudio INTACT-1 (16) aleatorizó 1.037 pacientes a recibir paclitaxel/carboplatino asociado a placebo, gefitinib oral 250 mg/d o gefitinib 500 mg/d posteriormente los pacientes continuaban con placebo o gefitinib hasta la progresión. El estudio INTACT-2 (17) tenía el mismo diseño pero usando la combinación cisplatino/gemcitabina y fueron incluidos 1.093 pacientes. Ambos estudios no dem este estudio son preliminares y los datos de supervivencia todavía no ostraron beneficios en términos de supervivencia a favor de los pacientes que recibieron el tratamiento experimental.

ESTUDIOS FASE III COMPARANDO GEFITINIB VS. QT EN PRIMERA LÍNEA

En los dos últimos años hemos conocido los resultados de 4 estudios fase III en los que se comparaba gefitinib en monoterapia con una combinación de QT en primera línea. Los dos primeros estudios IPASS y First-SIGNAL se realizaron en población con características clínicas más frecuentes en pacientes con mutaciones de EGFR. Los dos estudios posteriores se realizaron exclusivamente en pacientes con mutaciones de EGFR (WJTOG3405 y NEJ002).

El estudio IPASS (IRESSA Pan-ASia Study) (18) reclutó 1.217 pacientes asiáticos, adenocarcinomas, no fumadores o ex-fumadores de < 10 paquetes/año y que hubieran dejado de fumar hace mas de 15 años. Los pacientes se aleatorizaron a recibir gefitinib o carboplatino/paclitaxel. El estudio cumplió su objetivo principal de no inferioridad en la SLP (5,7 meses para gefitinib y 5,8 para QT; HR fue de 0,79; $p < 0,0001$). El riesgo de progresión se redujo en un 26% en el brazo de gefitinib. Con respecto al análisis retrospectivo de las mutaciones de EGFR, sólo en 437 pacientes (36%) se disponía de muestra histológica para su análisis. En el subgrupo de pacientes con mutación de EGFR (437pacientes, 36% se observó una SLP superior (9,5 vs. 6,3 meses) en el brazo de gefitinib comparado con QT, con un HR 0,48;

$p < 0,001$. En el grupo de pacientes que tenían mutación de EGFR negativa, la SLP fue superior con QT que con gefitinib (HR 2,85; $p < 0,001$). Así mismo la tasa de RG fue superior para gefitinib (71,2% vs. 47,3%, $p = 0,0001$). Los datos finales de supervivencia, objetivo secundario del estudio, han sido presentados recientemente en el congreso ESMO10 no observándose diferencias significativas ni la población global del estudio (HR 0,90; $p: 0.10$) ni cuando se analizan los subgrupos de EGFR+ (HR 1,002) o EGFR- (HR 1,18) (19). Así mismo los pacientes con mutaciones de EGFR que recibían gefitinib presentaban una mejor tolerancia y superior calidad de vida.

El estudio First-SIGNAL (20) (*First-line Treatment for Never-smokers with Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Lung*) es un estudio similar al IPASS con la diferencia de que el objetivo primario fue demostrar un incremento del 40% en supervivencia a favor de gefitinib. Se aleatorizaron 309 pacientes coreanos, no fumadores, con adenocarcinomas a recibir gefitinib o quimioterapia con el esquema cisplatino y gemcitabina. Para la población general del estudio no se cumplió su objetivo primario no observándose diferencias significativas en SM (21,3 vs. 23,3 meses para gefitinib y quimioterapia, respectivamente). La SLP para gefitinib fue de 6,1 meses vs. 6,6 meses para la QT (HR 0,813; $p = 0,044$). Con respecto al análisis de mutaciones de EGFR solamente se disponía de material en el 31% de los pacientes. La incidencia de pacientes mutados en el estudio fue del 44%. Los resultados son similares a los del estudio IPASS con una tasa de RG del 85% en mutados frente a 26% no mutados, una mediana de SLP con una tendencia favorable a gefitinib en pacientes con mutación del EGFR (8,5 vs. 6,7 meses) y una SLP superior para la QT en pacientes sin mutación (6,4 vs. 2,1 meses).

En el estudio WJTOG3405 (21) se aleatorizaron 177 pacientes japoneses con mutación EGFR a recibir gefitinib o cisplatino-docetaxel. El estudio cumplió su objetivo primario de aumento del SLP para gefitinib (9,2 meses vs. 6,3 meses con QT (HR 0,488; $p < 0,0001$).

El estudio NEJ002 (22) aleatorizó a 230 pacientes Japoneses con mutaciones de EGFR a recibir gefitinib o carboplatino/paclitaxel. El objetivo primario fue SLP, observándose una mediana de SLP para gefitinib que doblaba la obtenida con carboplatino/paclitaxel (10,4 vs. 5,4 meses, HR = 0,30, $p < 0,001$). El 73.7% de los pacientes en el grupo de gefitinib alcanzaron una RG vs. al 30,7% en el grupo de QT ($p < 0,001$). El análisis de supervivencia no mostró diferencias significativas: SM 30,5 meses para gefitinib vs. 23,6 meses para carboplatino/paclitaxel ($p = 0,31$).

Los resultados de los estudio fase III que comparan gefitinib vs. quimioterapia tanto en pacientes no tratados previamente como en pacientes pretratados son consistentes mostrando un beneficio tanto en respuestas como en SLP a favor de gefitinib en pacientes con mutaciones de EGFR. Estos mismo estudios no han mostrado diferencias en SM, esto podría estar en relación a que las mutaciones de EGFR son un factor pronóstico para una supervivencia superior independiente-

mente del tratamiento, esto hace que sea muy difícil encontrar diferencias significativas en poblaciones que de por sí tienen una supervivencia mayor. Otra posible explicación sería a que entre el 60 y 80% de los pacientes que recibieron QT en estos estudios recibieron posteriormente gefitinib a la progresión y como se demostró en el estudio del GECP (23) no existen diferencias significativas en supervivencia cuando se administra un ITK como erlotinib en primera o segunda línea.

Todos estudios han permitido la aprobación de gefitinib por la Agencia Europea del Medicamento en pacientes con CNMP avanzado con mutaciones de EGFR en cualquier línea de tratamiento. Todavía está por definir el papel de gefitinib en la adyuvancia y neoadyuvancia en pacientes mutados. Así mismo, estamos pendientes de los resultados de los estudios en pacientes con mutaciones de EGFR con combinaciones de gefitinib y otros agentes biológicos como anticuerpos dirigidos a EGFR (cetuximab, nimotuzimab), inhibidores VEGFR2 (cediranib), inhibidores IGFR (MK 2206), inhibidores m-Tor (everolimus), inhibidores HDAC (vorinostat). Entre estas combinaciones destaca la de Gefitinib + Olaparib (inhibidor PARP). En este sentido el GECP ha activado el ensayo clínico GOAL, que es un estudio fase I/II en pacientes mutados a los que se aleatoriza a recibir gefitinib o gefitinib + olaparib.

BIBLIOGRAFÍA

- Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-302.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 2149-58.
- Chen YM, Perng RP, Tsai CM. Gefitinib treatment is highly effective in non-small-cell lung cancer patients failing previous chemotherapy in Taiwan: a prospective phase II study. *J Chemother* 2005; 17: 679-84.
- Guan ZZ, Zhang L, Li L-Y, et al. Efficacy of gefitinib on Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a clinical trial. *Ai Zheng* 2005; 24: 980-4.
- Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 401-9.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
- Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 847-55.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a Phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5034-42.
- Kim ES, Hirsch V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: a randomised phase III trial (INTEREST). *Lancet* 2008; 372: 1809-18.
- Douillard J, Hirsh V, Mok T, et al. Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitinib with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST). *J Clin Oncol* 2008 (ASCO 08: abstr 8001).
- Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4244-52.
- Lee D, Park K, Kim JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 1307-14
- Shepherd FA, Douillard JY, Fukuoka M, et al. Gefitinib versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): metaanalysis from four randomized clinical trials. *J Thor Oncol* 2009; 4 (Suppl: S291).
- Uhm JE, Sun JM, Lee SH, et al. Comparison of erlotinib (Tarceva™) versus gefitinib (Iressa®) as the second line therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized phase II trial. *J Thor Oncol* 2009; 4 (Suppl: S292).
- Giaccone G, RS Herbst, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 777-84
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785-94.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1018 -20.
- Yang CH, Fukuoka M, Mok T et al. Final overall survival results from a phase III randomized, open-label first-line study of gefitinib versus carboplatin-paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS). *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii1:
- Lee JS, Park K, Kim S-W, et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA™) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (suppl 1): Abstract PRS 4.
- 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 III trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.
- 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.
- Rosell R, Moran T, Queralt T, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.

Sorafenib: un paso más en el tratamiento del cáncer de riñón

J. P. MAROTO REY

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

INTRODUCCIÓN

Sorafenib fue el primer inhibidor tirosín-kinasa, y el primer fármaco no inmunoterapia, que en un ensayo fase III demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de células claras (CCR) metastásico que o bien no eran candidatos o fallaron a un tratamiento con inmunoterapia, en un estudio ya clásico contra placebo, pero que permitía recibir el fármaco activo en el momento de la progresión. Este beneficio se obtuvo, además, con un perfil de toxicidad no superior a placebo.

Transcurridos ya 6 años de su publicación, la experiencia clínica con Sorafenib en cáncer renal y otros tumores es extensa. Sorafenib es activo y útil en un perfil delimitado de pacientes en carcinoma renal y existen múltiples vías de aplicación futura del fármaco.

MECANISMO DE ACCIÓN

Sorafenib es un inhibidor oral de RAS. RAS/RAF es una kinasa activada por vía de receptores celulares autocrinos. La activación de RAS/RAF desencadena la fosforilación de proteínas y con ello la puesta en marcha de cambios en la transcripción y metabolismo celular en relación con las vías celulares de la replicación y angiogénesis. Sorafenib es, en realidad, un fármaco "multi-target" ya que también actúa sobre VEGFR y PDGF (1).

EFICACIA CLÍNICA

En segunda línea, el ensayo fase III con diseño doble-cego fue presentado en ASCO 2005 (1) y publicado por Escudier y cols. en 2007 (2). En este ensayo se randomizaron 769 pacientes con CCR con fallo a una primera línea de tratamiento sistémico (82% de ellos

inmunoterapia), grupo de pronóstico bueno o intermedio de Motzer (3), ausencia de metástasis cerebrales y buen estado general. El objetivo inicial era supervivencia global, si bien una enmienda posterior permitió administrar Sorafenib a los pacientes en curso de placebo en el momento de la progresión por motivos éticos, por lo que el objetivo principal final fue el tiempo a progresión. La mediana de tiempo a progresión fue de 24 semanas en la rama de tratamiento, vs 12 semanas en la rama placebo ($p < 0,001$); la tasa de respuestas objetivas fue de un 12%, si bien hasta un 74% de los pacientes presentaban algún grado de reducción tumoral. La toxicidad fue manejable: las más frecuentes hipertensión (8%), diarrea (30%, 1% grado III-IV), fatiga (18%), fiebre, síndrome mano-pie y dermatitis. Un análisis de supervivencia en el que se censuraban los pacientes que recibieron placebo y que se entrecruzaban sugirió una ventaja estadísticamente significativa para la rama de sorafenib (4).

En un ensayo posterior fase II randomizado en primera línea de CCR metastásico en que sorafenib se comparó con interferón, los resultados sin embargo fueron negativos para supervivencia global o libre de progresión, si bien los pacientes que recibieron sorafenib tuvieron mejor calidad de vida que los que recibieron interferón, nuevamente demostrando el manejable perfil de toxicidad del fármaco.

Sorafenib está incluido en las guías de tratamiento como opción en primera línea para pacientes seleccionados, y en segunda línea al fallo a inmunoterapia (categoría 1), o a otros inhibidores de la tirosín kinasa (categoría 2b). La extensa experiencia de tratamiento a partir de los estudios de uso expandido en poblaciones de riesgo, como pacientes añosos, mal estado general, o metástasis cerebrales, lo hace un fármaco a tener en cuenta por su perfil de toxicidad y tolerabilidad. De igual forma, diferentes ensayos fase II han confirmado la combinabilidad del fármaco, especialmente con quimioterapia en carcinoma renal y otros tumores, lo que abre otras posibilidades de tratamiento.

FUTURO

Hay dos estudios que en la actualidad están reclutando pacientes que contemplan el uso de Sorafenib como tratamiento adyuvante de pacientes con CCR, uno de ellos un ensayo de tres ramas ASSURE (placebo, Sunitinib, Sorafenib), y un segundo estudio de Sorafenib contra placebo (SORCE), en los cuales cobra especial importancia la tolerabilidad del fármaco en pacientes potencialmente curados.

En la enfermedad metastásica están en marcha ensayos clínicos que intentan aclarar la situación del fármaco en la secuencia de tratamientos del carcinoma renal. En primera línea, el ensayo SWITCH (comparación en primera línea de Sorafenib seguido de Sunitinib vs Sunitinib seguido de Sorafenib, con el objetivo del estudio en el tiempo total a progresión). En segunda línea hay dos estudios que ya han completado el reclutamiento, ambos tras una progresión a Sunitinib; en el primero

se compara con un inhibidor de mTOR (Temsitrolimus), y en el segundo contra otro inhibidor tirosín kinasa, Axitinib.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Proc Am Soc Clin Oncol 2005; abstract 4510.
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125-34.
3. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22: 454-63.
4. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2005; suppl ECCO 13: abstr 794.

Fármacos antidiana en el tratamiento médico del hepatocarcinoma

J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. HCU San Carlos de Madrid

Hasta fechas recientes, el tratamiento médico del hepatocarcinoma avanzado carecía de una estrategia terapéutica eficaz, contrastada en ensayos fase III. Los agentes quimioterápicos más eficaces como la adriamicina, 5-FU y cisplatino, solos o en combinación consiguen bajas tasas de respuestas, y escasa duración y a expensas de importantes efectos secundarios. Los estudios fase III no han mostrado un impacto en la supervivencia relevante como para considerar a ninguna droga ó pauta como un estándar en dicha neoplasia. Otros enfoques terapéuticos como el tratamiento hormonal o la administración de interferón tampoco han supuesto un avance terapéutico, a pesar de su menor toxicidad.

Sorafenib es un inhibidor multikinasa de administración oral, que bloquea la actividad serina-treonina y tirosina kinasa de receptores de membrana tanto en el tumor como en los vasos sanguíneos. Estudios preclínicos han demostrado que la vía de señalización Raf/MEK/ERK juega un papel en el desarrollo del hepatocarcinoma. Se ha observado que la activación de MEK1 in líneas celulares de hepatocarcinoma incrementa el crecimiento celular y la supervivencia, inhibiéndose la apoptosis. Por otra parte, el hepatocarcinoma es un tumor muy vascularizado con un incremento del VEGF por lo que la inhibición de la angiogénesis puede resultar en un beneficio terapéutico. Estudios preclínicos han mostrado que Sorafenib es capaz de inhibir el crecimiento tumoral y la vía de señalización RAF/MEK/ERK en líneas celulares de tumores xenógrafos de cáncer de colon humano. En un estudio fase I con Sorafenib, se observó una remisión parcial en un paciente afecto de hepatocarcinoma avanzado. Abou-Alfa y cols llevaron a cabo un ensayo fase II extenso con 137 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma avanzado inoperable, Chile-Pugh A ó B, que no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo. La dosis de sorafenib fue de 400 mg/12 h en ciclos de 4 semanas. La tasa de respuestas fue del 5,8% con un 36,5% de pacientes con enfermedad estable de más de 16 semanas de duración. La mediana de tiempo a la progresión fue

de 4,2 meses y la mediana de supervivencia de 9,2 meses. La toxicidad fue moderada, destacando la toxicidad cutánea en forma de síndrome mano-pie (5,1% grado 3), astenia (9,5% grado 3) y diarrea (8% grado 3). Los pacientes con tumores que sobreexpresaban por inmunohistoquímica pERK presentaban un mayor tiempo a la progresión con el tratamiento con Sorafenib, aunque sólo se analizaron muestras de 33 de los 137 pacientes incluidos en el estudio.

A pesar de la baja tasa de actividad mostrada por Sorafenib, la mediana de supervivencia global de la serie se encontraba por encima de la supervivencia conseguida por regímenes de mono ó poliquimioterapia, lo que dio pie a la realización de un ensayo fase III frente a placebo. Seiscientos dos pacientes fueron randomizados sin diferencias en sus características pronósticas. Sorafenib consiguió un incremento significativo del 44% en la supervivencia global frente a placebo. La mediana de supervivencia global fue de 10,7 meses para Sorafenib frente a 7,9 meses para el placebo. La mediana del tiempo a la progresión fue igualmente significativa a favor de Sorafenib (5,5 vs. 2,8 meses). Los principales efectos adversos grado 3/4, significativamente más frecuentes con respecto a placebo fueron: diarrea (11%) y síndrome mano-pie (8%). Este beneficio mostrado por Sorafenib se ha confirmado en otro estudio fase III en pacientes asiáticos.

Con estos datos, Sorafenib es el primer compuesto antitumoral de los denominados agentes anti-diana que ha conseguido la aprobación de las agencias reguladoras para registro como tratamiento estándar del hepatocarcinoma avanzado.

Con un desarrollo clínico menos avanzado, otros antiangiogénicos han mostrado actividad en hepatocarcinomas avanzados. Bevacizumab en monoterapia ha conseguido estabilizaciones prolongadas y en combinación con erlotinib una tasa de respuestas objetivas del 25% con una mediana de supervivencia de 15 meses. Bevacizumab asociado a esquemas de quimioterapia como GEMOX o XELOX es factible aunque se incre-

menta la toxicidad para el paciente y los datos de fase II no parecen indicar un incremento de supervivencia. Sunitinib ha sido estudiado en 34 pacientes de los cuales el 80% no había recibido tratamiento sistémico previo. Se obtuvo un 2,9% de respuestas objetivas con 50% de pacientes estables y una SLP de 3,9 meses.

Los fármacos anti-EGFR están en desarrollo en hepatocarcinoma avanzado. Además del mencionado estudio de erlotinib asociado a bevacizumab, 2 estudios fase II con erlotinib en monoterapia han mostrado que aproximadamente un 50% de estabilizaciones radiológicas, con un 30% de los pacientes libres de progresión a los 6 meses. En el momento actual está finalizando un ensayo fase III para evaluar la eficacia de erlotinib asociado a sorafenib frente a sorafenib solo (estudio SEARCH). Otros fármacos anti-EGFR como cetuximab y lapatinib han mostrado resultados más desalentadores en los ensayos fase II.

Proximadamente un 50% de los hepatocarcinomas presentan una activación de la vía de mTOR, como consecuencia de una activación de factores de crecimiento como el IGF o EGFR, o de la pérdida de la actividad supresora de pTEN. Estudios preclínicos han mostrado actividad de los análogos de rapamicina en esta neoplasia y actualmente hay estudios fase I/II en marcha en esta indicación. Otros candidatos futuros que podrían ser potencialmente útiles en hepatocarcinomas son los inhibidores de IGF-1R e inhibidores de Aurora kinasa B.

El TAC-101 es un retinoide sintético de administración oral que estimula la diferenciación celular, inhibe la fosforilación de la proteína del gen del retinoblastoma y detiene el ciclo celular. En un estudio fase I/II en 33 pacientes con hepatocarcinoma se observó un 57% de pacientes estables con una mediana de supervivencia de 12,7 meses. Desafortunadamente la alta incidencia de fenómenos tromboembólicos es un factor limitante en el desarrollo de este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al. Overexpression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: Its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 19.
2. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshiji J, et al. Halting the interaction between vascular endothelial growth factor and its receptors attenuates liver carcinogenesis in mice. *Hepatology* 2004; 39: 1517-24.
3. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 965-72.
4. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-300.
5. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
6. Zhu A, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3027-35.
7. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-63.
8. Thomas M, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-66.
9. Thomas M, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 843-50.
10. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992-8.
11. Higginbotham KB, Lozano R, Brown T, et al. A phase I/II trial of TAC-101, an oral synthetic retinoid, in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1325-35.
12. Porta C, Paglino Ch. Medical treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: going beyond sorafenib. *World J Hepatol* 2010; 27: 103-13.

Perspectivas futuras en cáncer de tiroides y cáncer de mama

J. CAPDEVILA, P. GÓMEZ

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

La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas representando el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) el 90% de los casos. La falta de eficacia de los citotóxicos clásicos cuando el CDT se convierte en refractario al radioyodo ha obligado al desarrollo de nuevas terapias basadas en el conocimiento más profundo de las bases moleculares de la carcinogénesis del cáncer de tiroides. Una de las aberraciones genéticas más importantes en las vías de señalización intracelular involucradas en el desarrollo del cáncer de tiroides, tanto CDT como cáncer medular de tiroides (CMT) es el eje RET/PTC-RAS-RAF-MAPK. El protooncogén RET (rearranged during transfection) codifica un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa crucial en el desarrollo del CMT (mutado en más del 95% de las formas hereditarias y hasta en el 50% de los esporádicos) e involucrado también en la carcinogénesis del CDT (traslocación RET/PTC en el 20-30% de los casos). También se han descrito mutaciones en la proteína quinasa RAS y BRAF hasta en el 50% de los casos. Asimismo, mutaciones activadoras de la vía PI3K-AKT-mTOR son particularmente relevantes en la carcinogénesis del cáncer de tiroides principalmente en las variantes más agresivas. Además de las mutaciones genéticas, la angiogénesis tiene un papel muy relevante en el cáncer de tiroides relacionándose los niveles elevados de VEGF con la supervivencia (1).

Múltiples estudios fase II han evaluado la eficacia de distintas terapias dirigidas en cáncer de tiroides refractario, tanto CDT como CMT, y en menos cuantía cáncer anaplásico de tiroides (CAT). En la tabla I están resumidos los estudios fase 2 realizados en cáncer de tiroides, que reportan unas tasas de repuestas radiológicas entre el 10-50%, con elevados porcentajes de estabilización tumoral y medianas de supervivencia libre de progresión (mPFS) entre los 10 y los 20 meses, hecho que refleja la gran variabilidad de criterios escogidos para la selección de los pacientes a tratar (mezcla de histologías tumorales, pacientes en progresión tumoral y en estabi-

lidad previo al inicio del tratamiento, etc.) (2-4). En el último congreso ASCO 2010 se presentaron los datos del primer estudio fase III regulatorio, controlado con placebo, de Vandetanib en CMT, resultando un incremento significativo en mPFS a favor de Vandetanib (19,3 meses en el grupo placebo vs. una mediana no alcanzada en el grupo de Vandetanib, $p < 0,0001$, HR: 0,46) con una tasa de respuesta parcial del 45% (5).

Actualmente están en pleno reclutamiento 3 estudios fase III regulatorios en CDT, CMT y en CAT. El ensayo en CDT es con Sorafenib, en CMT es con XL184 y en CAT con la combinación de paclitaxel y combretastatin.

En los últimos años múltiples terapias dirigidas se han desarrollado en cáncer de mama, algunas de ellas, con eficacia demostrada en enfermedad localizada como trastuzumab, así como primeras líneas de enfermedad metastásica como bevacizumab o lapatinib. Sin embargo, la mayoría de terapias dirigidas con actividad prometedora están aún en fase inicial, aunque alguna de ellas está entrando en estudios fase III (Tabla II).

La actividad demostrada inhibiendo la familia de receptores HER por trastuzumab y lapatinib ha generado el estudio intensivo de esta diana terapéutica con inhibidores puros de EGFR (HER1), como gefitinib, erlotinib o cetuximab, con resultados discretos en monoterapia. La actividad de trastuzumab (Ac monoclonal contra HER-2) se ha intentado incrementar uniéndolo a DM1 (una potente droga antimicrotúbulo) observando tasas de respuestas entre el 25 y el 39,5% en población refractaria a trastuzumab y/o lapatinib (6), permitiendo el diseño de 2 estudios fase III actualmente en reclutamiento en primera y segunda línea de cáncer de mama metastásico (CMM) (7). La inhibición conjunta de varios receptores de la familia de receptores HER ha ganado interés en los últimos años gracias a la actividad demostrada de lapatinib, estudiando otros inhibidores como neratinib (TKI irreversible anti HER2) y pertuzumab (AC anti-dimerización Her-2) con resultados prometedores. Neratinib ha demostrado una tasa de respuesta tras la progresión a trastuzumab del 26% (8) y

TABLA I
PRINCIPALES ESTUDIOS CON TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER DE TIROIDES

Estudio	Fármaco	Población	Tasa de respuestas	Enfermedad estable	Supervivencia libre de progresión
Gupta	Sorafenib	CDT	23%	53%	20 meses
Kloss	Sorafenib	CPT	15%	56%	15 meses
Capdevila	Sorafenib	CDT CMT	20% (DTC) 50% (MTC)	48%	12 meses
Sherman	Motesanib	CDT	24%*	67%	10 meses
Cohen	Axitinib	Todos los tipos	30%	38%	18 meses
Ravaud	Sunitinib	CDT & CMT	8,3% (DTC) 12,5% (MTC)	66,7% (DTC) 87,5% (MTC)	NR
Cohen	Sunitinib	CDT & CMT	13% (DTC) 0% (MTC)	68% (DTC) 83% (MTC)	NR
De Souza	Sunitinib	CMT	33%	54%	12 meses
Kursrock	XL-184	CMT	29%	61%	NR
Wells	Vandetanib	CMT	20%	30%	NR
Pennell	Gefitinib	Todos los tipos	0	48%	3,7 meses
Ain	Thalidomide	CDT y CMT	18%	32%	NR
Ain	Lenalidomide	CDT	22,5%	44,5%	NR

CDT: cáncer diferenciado de tiroides; CPT: cáncer papilar de tiroides; CMT: cáncer medular de tiroides; NR: no reportado;

*10% de respuestas no confirmadas.

TABLA II
ESTUDIOS CLÍNICOS FASE II CON TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Estudio	Fármaco	Población	Tasa de respuestas	Supervivencia libre de progresión
Minckwitz	Gefitinib	CMM	1,7%	61 días
Baselga	Gefitinib	CMM	0%	NR
Carey	Cetuximab	CMM (RTN)	6%	NR
Burstein	Neratinib	CMM -RT	26%	23 semanas
Baselga	Pertuzumab + Trastuzumab	CMM -RT	24%	5,5 meses
Hobday	Aflibercept	CMM	0	2,4 meses
Miller	Vandetanib	CMM	0	NR
Moreno-Aspitia	Sorafenib	CMM	0	NR
Burstein	Sunitinib	CMM	11%	10 semanas

CMM: cáncer de mama metastásico; RTN: receptor triple negativo; NR: no reportado; RT: resistente a trastuzumab.

pertuzumab en combinación con trastuzumab en pacientes refractarios a esta última droga, ha demostrado una tasa de respuesta del 24% (9) y actualmente está en marcha un estudio fase III de combinación de pertuzumab y trastuzumab en primera línea de CMM HER2 positivo (CLEOPATRA TRIAL). Actualmente se están llevando a cabo estudios con lapatinib, neratinib y pertuzumab en enfermedad localizada en pacientes con tumores HER-2 positivo. Otros inhibidores tirosina quinasa de HER2 de nueva generación como EKB-569,

BIBW 2992 o anticuerpos biespecíficos (ertumaxomab) o trispecíficos dirigidos contra HER2 están actualmente en desarrollo clínico inicial.

La angiogénesis juega un papel esencial en el desarrollo del cáncer de mama. Desde la aprobación en 2008 de bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento del CMM en primera línea, múltiples inhibidores tirosina quinasa con actividad antiangiogénica se han desarrollado en CCM. Fármacos como vandetanib, vatalanib, sorafenib, axitinib o

TABLE III
ESTUDIOS FASE II Y FASE III DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN COMBINACIÓN CON CITOTÓXICOS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Estudio	Combinación de fármacos	Población	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)
Gradishar (fase II)	Paclitaxel + Sorefanib vs. Paclitaxel + Placebo	CMM, HER2 negativo, primera línea	67 vs. 54*	6,9 vs. 5,6 (ns)
Baselga J (fase II)	Capecitabina + Sorafenib vs. Capecitabina + Placebo	CMM, HER2 negativo, primera o segunda línea	38 vs. 30	7,6 vs. 4,1* (primera línea) 5,7 vs. 4,1* (segunda línea)
Bergh (fase III)	Docetaxel + Sunitinib vs. Docetaxel + Placebo	CMM, HER2 negativo, primera línea	51 vs. 39*	8,6 vs. 8,3
Robert (fase III)	Paclitaxel + Bevacizumab vs. Paclitaxel + Sunitinib	CMM, HER2 negativo, primera línea	32 vs. 32	9,2 (bevacizumab) vs. 7,4 (sunitinib)
Crown (fase III)	Capecitabina + Sunitinib vs. Capecitabina + Placebo	CMM, HER2 negativo, segunda línea	19 vs. 18	5,5 vs. 5,9
Barrios (fase III)	Capecitabina vs. Sunitinib	CMM, HER2 negativo, segunda línea	11 vs. 16	4,2 (capecitabina) vs. 2,8 (sunitinib)*

CMM: cáncer de mama metastásico; ns: no significativo. *Diferencias estadísticamente significativas.

sunitinib han demostrado una actividad limitada en monoterapia, pero una actividad más prometedora en combinación con citotóxicos. Axitinib se ha evaluado en combinación con docetaxel aumentando la tasa de respuestas del 23 al 40% y la mPFS de 6,3 a 9 meses comparado con docetaxel y placebo. Recientemente se han presentado los resultados de varios estudios de combinación de quimioterapia con sorafenib y sunitinib en primera y segunda línea con resultados dispares (Tabla III). Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de capecitabina y sorafenib (estudio SOLTI 0701) (10) tanto en primera como en segunda línea en un estudio fase IIb doble ciego, randomizado controlado con placebo que ha demostrado una reducción del riesgo de progresión o muerte en pacientes en primera línea del 50% (mPFS 7,6 vs. 4,1 months, HR: 0,49, p = 0,0022) y en segunda línea del 35% (mPFS 5,7 vs. 4,1 months, HR: 0,65, p = 0,0399). Los buenos resultados de este estudio han generado el diseño de un ensayo fase III regulatorio en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo tras la progresión a antraciclinas y taxanos (Tabla III).

Existen múltiples fármacos dirigidos contra dianas específicas de vías metabólicas relacionadas con la carcinogénesis del cáncer de mama en estadios precoces de desarrollo, como los inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, los inhibidores de IGFR o los inhibidores de PARP-1 que están definiendo su actividad en diferentes subgrupos de pacientes con cáncer de mama (everolimus + letrozol en receptores de estrógenos positivos, inhibidores de IGFR + mTOR en subtipo luminal B inhibidores de PARP-1 en portadores de mutación en BRCA1-2 y subtipo triple negativo, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 83-95.
2. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31-42.
3. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714-9.
4. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708-13.
5. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind Phase III trial (ZETA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28: 5503.
6. 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 Previously Treated with Lapatinib, Trastuzumab, and Chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69: 5090.
7. Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC): Final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: 1017.
8. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 10: 1301-7.
9. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1138-44.
10. Baselga J, Roché H, Costa F, 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 (BC). *Cancer Res* 2009; 69: 45.

Secuencia del tratamiento del cáncer de mama metastático en pacientes HER2. Evidencias

M. MUÑOZ

Servicio de Coordinación Oncológica. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

HER2 es un miembro de la familia de receptores transmembrana ErbB con actividad tirosin-kinasa, implicado en la regulación de la proliferación celular, y ampliamente investigado en cáncer de mama (Fig. 1). El gen *her-2* (*erbB2/neu*) está amplificado y/o su proteína receptor HER2 sobreexpresado en aproximadamente 20-30% de carcinomas infiltrantes de mama. Sin tratamiento específico, esta sobreexpresión o amplificación se asocia a un incremento en la agresividad del tumor y en consecuencia una disminución de la supervivencia global en estas pacientes (1).

EFICACIA CLÍNICA DEL TRASTUZUMAB

Trastuzumab (Herceptin®) es el primer tratamiento dirigido contra el producto proteico del oncogén *HER2*, el receptor transmembrana HER2. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor tirosin-kinasa HER-2 (2). Estudios clínicos demostraron la eficacia de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastático que sobreexpresaban HER-23. Era el primer tratamiento dirigido en pacientes con cáncer de mama metastático, aprobado en 1998 por la FDA para el tratamiento de pacientes en estadio IV.

La eficacia de trastuzumab en monoterapia es moderada, ya que se obtiene un nivel de respuestas en segunda o tercera línea del 15% con una mediana de duración de 9 meses y una mediana de supervivencia de 13 meses (3). En 111 pacientes con tumores cuya determinación de HER2 por IHC es de 3+ vs. 2+, la proporción de respuestas es de 35% frente al 0%, y del 34% cuando existe amplificación del gen por FISH. Diecisiete (57%) de los 30 pacientes con una respuesta objetiva y 22 (51%) de las 43% de mujeres con un beneficio clínico no habían progresado tras un seguimiento de 12 meses o superior.

Tras la confirmación de su eficacia en monoterapia, se iniciaron los dos estudios pivotaes. El primero, de

Slamon et al (1), randomizan a 469 pacientes a recibir tratamiento con quimioterapia: Adriamicina + Ciclofosfamida o Paclitaxel frente a la combinación de quimioterapia más trastuzumab. La rama de combinación consiguió un mayor número de respuestas objetivas 50% vs. 32% ($p < 0,001$) y una mayor duración de la respuesta, de 9,1 meses de mediana vs. 6,1 ($p < 0,001$), una mayor supervivencia 25,1 meses vs. 20,3 meses ($p = 0,04$), y una reducción del 20% en el riesgo de muerte, en pacientes con sobreexpresión por IHC de 2+ o 3+. La combinación de trastuzumab con docetaxel fue el otro estudio pivotal (4). Las ventajas en respuestas objetivas y SLP fueron tan evidentes como en el estudio anterior.

RESISTENCIA CLÍNICA AL TRASTUZUMAB

La progresión a la combinación de quimioterapia más trastuzumab en la paciente metastásica marcó un nuevo reto terapéutico en las pacientes con cáncer de mama metastático HER2+. Los efectos inhibidores del crecimiento que se obtienen con la exposición del anticuerpo en monoterapia en cultivos celulares son citostáticos, y tras la discontinuación del tratamiento se observa una recurrencia en el crecimiento tumoral. Estos datos y la interpretación de que la inhibición permanente de la vía de señalización de HER2, podía favorecer el control del crecimiento tumoral a pesar de la resistencia clínica al fármaco, llevaron a pensar que quizás existiera una ventaja clínica en el mantenimiento del tratamiento con Trastuzumab incluso tras la progresión, por lo que se propuso la no suspensión del mismo tras la progresión.

CONTINUACIÓN DE TRASTUZUMAB TRAS LA PROGRESIÓN

El tratamiento de las pacientes HER2 positivo tras la progresión a una primera línea de quimioterapia más trastuzumab fue objeto de estudio en varios

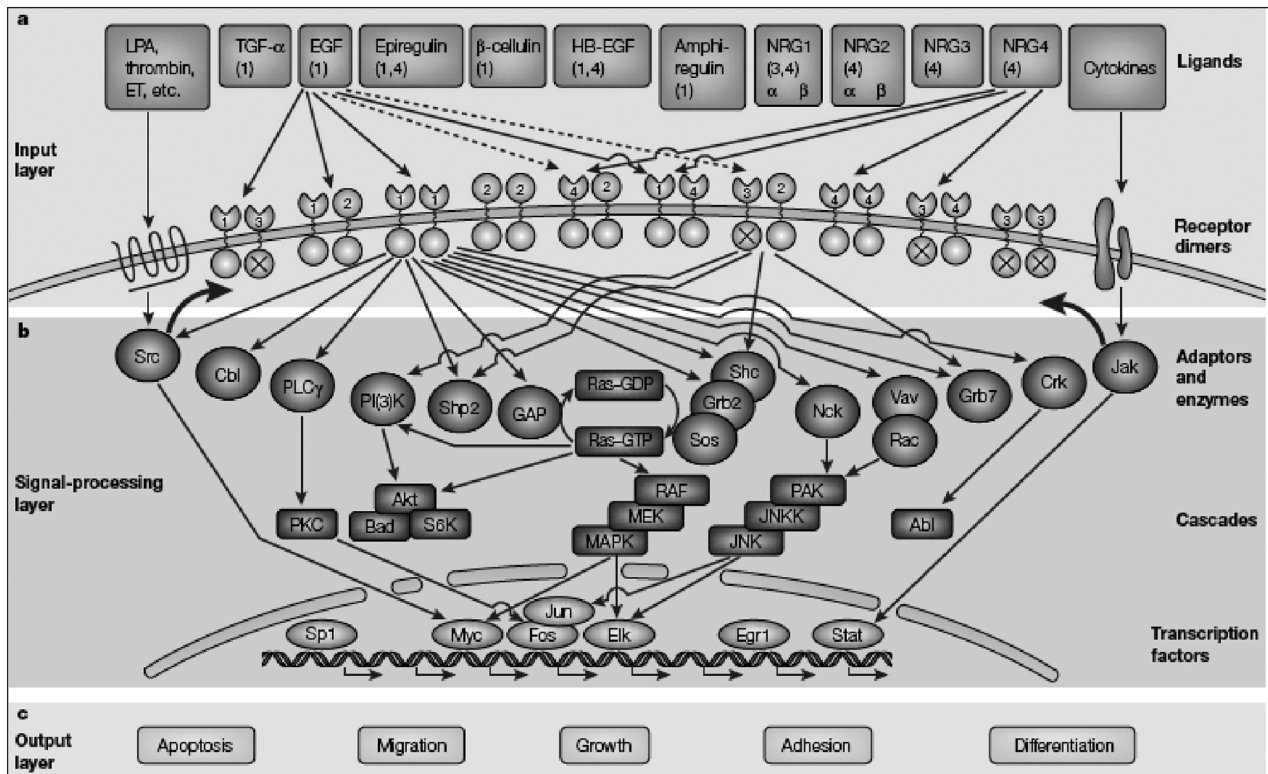


Fig. 1. Vías de señalización de ErbB (tomada de Yarden and Sliwkowski, 2001). Los ligandos de la familia de receptores ErbB y sus 10 díméricas combinaciones forman la capa externa de recepción. En el gráfico solo se muestran las vías de señalización de 2 dímeros de receptores, el débil mitogénico homodímero ErbB1 y el relativamente potente heterodímero ErbB2-ErbB3.

ensayos clínicos retrospectivos publicados a principios de la década de los 2000 (5,6), en los que se mantenía el tratamiento con trastuzumab cambiando solo el agente quimioterápico. Los resultados demostraban un mayor beneficio de la combinación de quimioterapia más un agente anti-HER2 por encima de lo esperado en estas pacientes sólo tratadas con quimioterapia. Esta situación creó un estado de opinión, que llevó a muchos oncólogos a mantener el trastuzumab sustituyendo la quimioterapia por otra con la hipótesis de que el bloqueo de la vía HER2 debía de mantenerse a pesar del fracaso de un primer intento terapéutico.

No fue hasta finales de 2000 en que se publicaron los dos únicos estudios randomizados que comparan el mismo tipo de quimioterapia, concretamente capecitabina, administrada sola o en combinación con un antiHER2, trastuzumab o lapatinib.

Los mecanismos de acción conocidos que explican la actividad antitumoral del trastuzumab y que conllevan mecanismos de resistencia, incluyen la aparición de receptores truncados de HER2 (7). La parte extramembrana del receptor se desprende, mientras que la vía puede continuar activa gracias a la fosforilación de la porción tirosin-kinasa y explicar así, al menos en parte, la resistencia a trastuzumab.

Lapatinib es un inhibidor dual de HER1 y HER2. Es una “pequeña molécula” que produce una inhibición del receptor tirosin-kinasa cuyo mecanismo de acción

podría ser independiente de la existencia o no de una porción extramembrana indemne del receptor, y por tanto, podría ser eficaz a pesar de la existencia de receptores truncados (7).

La comparación de la combinación de capecitabina más lapatinib, resultó ser superior a la administración de capecitabina en monoterapia tras la progresión a trastuzumab (8) en cuanto a respuestas objetivas al tratamiento y tiempo a la progresión de enfermedad. El análisis de estas pacientes teniendo en cuenta la existencia o no de niveles altos del dominio extramembrana del receptor (ECD), demostró una mayor respuesta al tratamiento con lapatinib si el paciente presentaba niveles altos de ECD (9).

El tamaño de la molécula de lapatinib permite un mayor paso del fármaco a través de la barrera hemo-encefálica. En la publicación de Geyer (8) se observa un menor número de pacientes en progresión a nivel del SNC. Estudios prospectivos deben confirmar estos resultados (Fig. 2).

Sólo un estudio, el del grupo alemán GBG presentado por von Minckwitz en SABCS 2007, ha reclutado un número suficiente de pacientes para demostrar que mantener el bloqueo de la vía HER2 con trastuzumab, a pesar de una progresión previa, también es superior a un tratamiento con capecitabina con monoterapia. La combinación de trastuzumab más capecitabina aumenta el número de respuestas y prolonga el tiempo a la progresión frente a capecitabina (10).

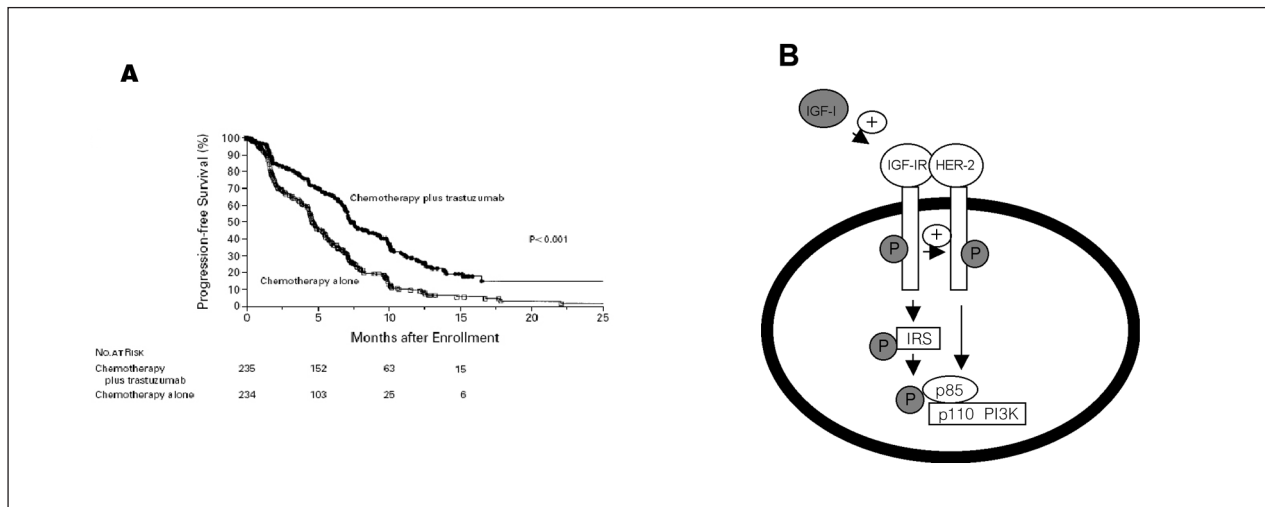


Fig. 2. Beneficio del tratamiento de quimioterapia más trastuzumab frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Slamon et al. *N Engl J Med* 2001.

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

PERTUZUMAB, UN NUEVO ANTICUERPO ANTIHER2

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido con tras HER2, pero que tiene su punto de anclaje en el epitopo 2, distinto del punto de unión de trastuzumab en el epitopo 4. Este fármaco es un inhibidor de la dimerización de HER2 que actúa disminuyendo la capacidad de los receptores HER2 y HER3 a crear heterodímeros.

La administración de pertuzumab en monoterapia en pacientes resistentes a trastuzumab en el estudio recientemente publicado por Baselga y cols. presenta un beneficio en forma de 24% de respuestas objetivas, y un 50% de beneficio clínico son una media de supervivencia libre de progresión de 5,5 m (11). Están abiertos para inclusión de pacientes estudios randomizados donde la administración de trastuzumab más quimioterapia se compara con la misma combinación más pertuzumab, tanto en primera (estudio Cleopatra) como en segunda línea (Pherexa). Las expectativas de mejoría de la adición de pertuzumab frente al tratamiento clásico son realmente altas.

T-DM1, UN ANTICUERPO MONOCLONAL CONJUGADO

En el año 2008 Phillips publicó en *Cancer Research* los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* con el anticuerpo conjugado a drogas (ACD) T-DM1 y demostró su eficacia contras líneas celulares que sobreexpresaban HER2, incluso en aquellas resistentes a trastuzumab. Desde entonces se han publicado ya el fase I y el fase II de este fármaco en monoterapia.

La síntesis de ACD permite utilizar anticuerpos que hagan llegar agentes citotóxicos específicamente a tumores que expresan un antígeno.

Los tres componentes del ACD son el anticuerpo en sí, en este caso el trastuzumab, un agente citotóxico,

aquí el DM1, que es un derivado de la maytansanina, un quimioterápico antimicrotúbulo, el enlace entre las dos moléculas.

El fase I de este fármaco fue publicado en JCO en Junio 2010 por Krop. Se incluyeron 24 pacientes HER2 positivos. La MDT fue de 3,6 mg/kg por trombocitopenia. Otras toxicidades descritas fueron náuseas, aumento de transaminasas y astenia. Se observaron hasta un 44% de respuestas entre las pacientes con enfermedad medible, datos más que alentadores para proseguir el desarrollo clínico... y de hecho, pocos meses más tarde se publica por el mismo grupo, Burris y cols, el estudio fase II (12). Se incluyeron 108 pacientes politratadas, resistentes a trastuzumab y con una mediada de líneas previas de 5. Todas recibieron tratamiento con T-DM1 a dosis de 3,6 mg/kg cada 3 semanas.

Entre los resultados destacar que un 25,9% presentaron respuesta parcial objetiva diagnosticada por un comité independiente. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue de 4,6 meses. No se alcanzó aún la mediana de duración de respuesta. En cuanto a toxicidad, realmente es un fármaco bien tolerado, cuya principal toxicidad en frecuencia fueron astenia, náusea, cefalea, pirexia epistaxis y estreñimiento, pero también diarrea. No hubo toxicidades grado 4, y las únicas toxicidades grado 3 fueron hipocalcemia (8,9%), astenia (4,5%), anemia (2,7%), disnea (2,7%) y epistaxis (1,8%), en las proporciones comentadas.

NERATINIB, UNA NUEVA PEQUEÑA MOLÉCULA

Neratinib es una pequeña molécula, un pan-inhibidor del receptor tirosin-kinasa, que produce un bloqueo de los receptores HER1 (EGFR), HER2 y HER4.

En un estudio multicéntrico fase II se evaluó su eficacia a una dosis de 240 mg diarios vía oral, en pacientes resistentes a trastuzumab y en pacientes sin tratamiento previo con trastuzumab. El beneficio fue notable

con un 24 y 56% de respuestas respectivamente, y con una SLP de 22,3 y 39,6 semanas en cada grupo de pacientes. La diarrea fue el efecto tóxico más importante, hasta un 30% en pacientes tratados previamente con trastuzumab y un 13% de las que no lo habían recibido. No hubo episodios de cardiotoxicidad grado 3 y 4.

Están en marcha estudios fase II de combinación de neratinib con quimioterapia, y con otros fármacos antiHER2 que seguro definirán aún mejor estos buenos resultados iniciales.

RESUMEN

La activación de la vía HER2 en el carcinoma mamario confiere una mayor agresividad y un peor pronóstico de las pacientes, si no se administra un tratamiento específico. El bloqueo de HER2 es eficaz en adyuvancia y en enfermedad metastásica. Tras la progresión, este bloqueo continúa siendo importante. Se necesitan estudios clínicos prospectivos que establezcan el papel de los fármacos de los que ahora disponemos y la eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
- Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28
- Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84, 7159-63.
- Marty M, Coggiotti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
- Gelmon KA, Mackey J, Verma S et al. Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression: Observations from a Retrospective Review of Case Histories. *Clinical Breast Cancer*, 2004; 5: 52-58.
- Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D, et al. Progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative oncology Group. *Clin Br Cancer* 2003; 4: 120-5.
- Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 628-38.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-Positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
- Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 533-43.
- Von Minckwitz G, Vogel P, Schimidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer - the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). *SABCS 2007 #4056*
- Baselga *J Clin Oncol* 2010;
- Burriss HA III, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Estudio fase II del Anticuerpo Conjugado a Droga Trastuzumab-DM1 para el tratamiento del Cáncer de Mama con Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER2) positivo tras tratamiento previo dirigido a HER2. *J Clin Oncol* 2010; 10.1200/JCO.2010.29.5865

Nuevas perspectivas en el tratamiento antiangiogénico en cáncer de mama

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia

La angiogénesis es un mecanismo clave en el proceso evolutivo tumoral, y por tanto una diana potencialmente efectiva en un alto porcentaje de patologías tumorales. Los modelos en animales identifican múltiples proteínas mediadoras en este proceso, pero destaca sobre todos ellos el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino, dirigido contra VEGF. La desregulación del VEGF es fundamental para la angiogénesis tumoral; y la neutralización de su actividad biológica produce una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo la neovascularización tumoral y limitando el crecimiento tumoral.

En general, los estudios clínicos con Bevacizumab como agente único, así como otras terapias dirigidas a mecanismos de angiogénesis tumoral no han reportado una actividad clínica suficiente para ser consideradas por se buenas opciones terapéuticas frente a los tratamientos citotóxicos. Sin embargo, la inhibición de la angiogénesis refuerza la terapia antitumoral convencional al aumentar la permeabilidad vascular. En cáncer de mama los estudios realizados muestran una sinergia en la combinación con diferentes agentes citotóxicos.

Al menos 5 estudios fase III han sido realizados en Cáncer de mama explorando la combinación de Bevacizumab con diferentes agentes citotóxicos en enfermedad avanzada. En primera línea de tratamiento los dos estudios realizados (E2100 y AVADO) confirman la sinergia de la combinación con ambos taxanos. La combinación es significativamente superior al citotóxico como agente único tanto en RO como en SLP. El estudio E2100 con paclitaxel es especialmente llamativo, con diferencias en SLP superiores a los 5 meses y un Hazard Ratio de 0,6. Un tercer estudio en primera línea (RIBBON-1) con dos esquemas alternativos confirma los resultados previos, con incrementos en el tiempo a la progresión de 6,2 a 9,8 meses en combinación con cape-

citabina, y de 8,3 a 10,7 meses con esquemas incluyendo antraciclinas y taxanos. También en segunda línea se han reportado datos, aunque más contradictorios, a favor de una sinergia con diferentes agentes citotóxicos. Sin embargo, ninguno de los estudios o meta-análisis realizados ha podido observar un beneficio significativo en supervivencia global en la población tratada con Bevacizumab.

El perfil de seguridad de la combinación de Bevacizumab con los distintos agentes citotóxicos ha sido motivo de gran debate. No se observa un incremento en las toxicidades relacionadas con los propios citotóxicos, sino que los antiangiogénicos añaden una nueva gama de efectos tóxicos (hipertensión, riesgo de sangrado y/o perforación). Sin embargo, distintos meta-análisis de los estudios realizados coinciden en la baja/nula incidencia de toxicidades severas añadidas en la población con cáncer de mama.

Como consecuencia del perfil de toxicidad y de la ausencia de beneficio en supervivencia global, las agencias regulatorias americana (FDA) y Europea (EMA) han realizado una revisión de las indicaciones del bevacizumab en cáncer de mama.

En Europa, la indicación de Bevacizumab con docetaxel o capecitabina en primera línea de cáncer de mama han sido rechazados, manteniéndose la indicación de combinación con paclitaxel. La EMA ha elaborado un documento donde incluye “preguntas y respuestas” sobre la revisión de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama metastático, incluyendo las recomendaciones para los pacientes y prescriptores:

—Los médicos pueden seguir prescribiendo bevacizumab en combinación con paclitaxel para pacientes con metástasis de cáncer de mama. Los pacientes que reciben esta combinación deben continuar su tratamiento de forma normal.

—Los médicos deberían ser conscientes de que bevacizumab ya no se recomienda para su uso en combinación con docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama metastático.

—Los pacientes ya tratados con bevacizumab en combinación con docetaxel para el cáncer de mama metastático deben discutir su tratamiento en curso con su médico.

Por su lado, la FDA ha recomendado la eliminación de la indicación de cáncer de mama en la etiqueta de Avastin® (bevacizumab), ya que el fármaco no habría demostrado ser seguro y efectivo para ese uso. El beneficio en los pacientes con esta enfermedad no compensaría el riesgo significativo que ocasionaría. Fue en julio de 2010, cuando, después de revisar todos los datos disponibles, un comité consultivo independiente, compuesto principalmente por oncólogos, votó 12-1 a favor de quitar la indicación de cáncer de mama en la ficha técnica de bevacizumab. La FDA está abierta a estudios adicionales con bevacizumab en pacientes con cáncer de mama metastático, diseñados para identificar en que población de pacientes los beneficios del medicamento superan a los riesgos.

La modulación de las indicaciones de Bevacizumab hace resurgir al necesidad de identificar marcadores de eficacia bien clínicos bien moleculares para optimizar los beneficios de estos fármacos. No existen marcadores predictivos moleculares validados de respuesta a Bevacizumab a pesar de una intensa búsqueda. Los niveles del propio VEGF en suero o de otros antiangiogénicos no tienen valor clínico. Algunos trabajos sugieren el papel de algunos polimorfismos del gen VEGF u otros allegados, pero ningún estudio prospectivo ha podido confirmar este hecho. A nivel clínico, el meta-análisis de supervivencia global incluyendo todos los estudios con taxanos en primera línea sugiere que las pacientes con tumores triple negativos y tratadas en adyuvancia con quimioterapias incluyendo taxanos, tendrían un beneficio muy importante del Bevacizumab, que se traduciría en un incremento de la supervivencia global (15,0 vs. 25,6 meses, p 0,024, HR 0,61).

Nuevas aproximaciones en el tratamiento del cáncer de ovario

A. GONZÁLEZ MARTÍN

Centro Oncológico MD Anderson International España. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa la 5ª causa de muerte por cáncer en la mujer, y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo occidental (1). Esta cifra se debe en gran parte a que el 75% de las pacientes se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad.

El tratamiento estándar del cáncer epitelial de ovario avanzado consiste en una cirugía citorreductora de máximo esfuerzo seguida de un tratamiento de quimioterapia con paclitaxel y carboplatino en pauta trisemal (2). Con esta aproximación se consigue una tasa de pacientes libres de enfermedad tras el tratamiento de primera línea superior al 80%. Sin embargo, la mayoría de pacientes presentaran una recaída tras una mediana de 15-18 meses, y la supervivencia global a los 5 años es inferior al 30%.

Durante las últimas dos décadas se han desarrollado varias estrategias cuya finalidad ha sido mejorar estos resultados. Mientras que la adición de un tercer fármaco al tratamiento estándar de primera línea o los tratamientos de consolidación han fracasado en este intento, cambios en la vía de administración (i.e administración intraperitoneal) o en la frecuencia (i.e dosis densas de paclitaxel) han demostrado un incremento en la supervivencia global (3-4). Sin embargo, el incremento de la toxicidad asociada o la escasa reproducibilidad de estos esquemas han impedido su expansión y categorización como tratamientos estándar. Por ello, debemos reconocer que aún existe una necesidad de mejora y desarrollo de nuevas estrategias en la primera línea de tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

ESTRATEGIAS CON NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Hoy día nadie duda que el futuro inmediato y el área de mayor desarrollo en investigación clínica en cáncer de ovario pasa por la asociación a la quimioterapia de

nuevos fármacos con actividad frente a distintas dianas biológicas.

En la 4ª Conferencia de Consenso en Cáncer de Ovario desarrollada en Vancouver durante el mes de junio de 2010 bajo el auspicio del Gynecologic Cancer Inter-group, se establecieron las siguientes premisas:

1. Es preciso emplear biomarcadores predictivos en la selección de pacientes para ensayos con fármacos anti-diana.

2. Los fármacos anti-diana deben ser estudiados tanto en monoterapia como en combinación en función de los datos preclínicos de los que se disponga.

3. Las dianas más prometedoras en ensayo clínico son la angiogénesis y la deficiencia de recombinación homóloga.

4. Otras dianas y vías que merecen ser investigadas son: PI3 kinasa, Ras/Raf, receptor de folato, Notch/Hedgehog, IGF y el sistema inmunitario.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

De todas las nuevas terapias en cáncer de ovario, sin duda el tratamiento anti-angiogénico es el que se encuentra en una fase de desarrollo clínico más avanzado.

La principal diana terapéutica para el tratamiento antiangiogénico ha sido VEGF (vascular endothelial growth factor), y su familia de receptores. Actualmente disponemos de medicamentos frente a VEGF, como bevacizumab o VEGF-trap, y pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad tirosina kinasa del receptor de VEGF (VEGFR) como cediranib, pazopanib, o vargatef entre otros. Estas pequeñas moléculas tienen además la capacidad de inhibir la actividad tirosina-kinasa de otros receptores de factores de crecimiento como PDGFR o c-KIT.

De todos estos fármacos, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF, es el que se encuentra más avanzado en su desarrollo clínico en cán-

cer de ovario. Varios estudios fase II con bevacizumab en monoterapia demostraron que el fármaco era activo en pacientes con recaída de cáncer de ovario incluso en situación de platino-resistencia. Como se recoge en la tabla I, se observaron tasas de respuesta en torno al 20% y en un estudio del GOG se pudo constatar un tiempo a progresión que resultó significativamente superior al observado en los controles históricos de pacientes con características similares.

TABLA I

ESTUDIOS FASE II CON BEVACIZUMAB EN RECAÍDA DE CÁNCER DE OVARIO

	<i>GOG170D</i> <i>Burger, JCO 2007</i>	<i>AVF2949</i> <i>Cannistra, JCO 2007</i>	<i>NCI 5789</i> <i>García, JCO 2006</i>
Previous lines	1 or 2	2 or 3	1 to 3
Platinum-resistant	58%	100%	40%
Dose	15 mg/kg 21 days	15 mg/kg 21 days	10 mg/kg/14 d CTX 50 mg/d
ORR	21%	16%	24%
TTP	4.7 mo	4.4 mo	7.2 mo

CTX: ciclofosfamida.

Estos prometedores resultados motivaron la activación de dos grandes estudios fase III que exploraron la asociación de bevacizumab a la primera línea de cáncer de ovario: los ensayos ICON-7 y GOG-218 (5-6). Aunque ambos estudios exploraban el mismo concepto, hay que subrayar algunas diferencias en el diseño de ambos ensayos y la población estudiada que se recogen en la tabla II. A pesar de estas diferencias, de ambos ensayos se extrae la conclusión consistente de que la asociación de bevacizumab durante la quimioterapia basada en paclitaxel-carboplatino seguido de un periodo de mantenimiento con bevacizumab permite incrementar de manera estadísticamente significativa el tiempo hasta la progresión, sin que aún se hayan detectado diferencias en la supervivencia global (Tabla III). En cuanto a la toxicidad, ninguno de los dos estudios mostró toxicidad inesperada, y la toxicidad observada resultó manejable. Cabe destacar una tasa de hipertensión grado > 2 del 23,9% en las ramas de mantenimiento, y que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de perforaciones abdominales, trombosis ni sangrados.

Los resultados de ambos estudios resultan muy relevantes debido a que es la primera vez en la historia del tratamiento del cáncer de ovario que un agente biológico añadido al tratamiento estándar ha podido generar un beneficio clínico. Sin embargo, también han generado varios interrogantes relevantes en cuanto a la dosis óptima, la duración adecuada, la calidad de vida durante la fase de mantenimiento o aspectos fármaco-económicos. Por su parte, con respecto al papel de bevacizumab en el tratamiento de la recaída del cáncer de ovario, actualmente se están llevando a cabo 3 grandes ensayos alea-

TABLA II
ESTUDIOS GOG-218 E ICON-7: ESQUEMAS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

	<i>GOG-218</i>	<i>ICON7</i>
Número de ramas	3 QT+P → P QT+B → P QT + B → B	2 QT QT+B → B
Número de pacientes	1.873	1.528
Placebo	Sí	No
Dosis de bevacizumab	15 mg/kg	7,5 mg/kg
Duración	21 ciclos	18 ciclos
Estadio	III citorreducción óptima o subóptima y IV	I-IIA IIB-IV
Tasa de estadio IV	26%	14%
Tasa de citorreducción óptima	35%	74%
Histología serosa	85%	69%

QT: paclitaxel-carboplatino; B: bevacizumab; P: placebo.

TABLA III

ESTUDIOS GOG-218 E ICON-7: RESULTADOS

	<i>GOG-218</i>	<i>ICON7</i>
Definición de progresión por protocolo	RECIST o deterioro clínico o CA-125	RECIST
Mediana PFS (meses)	10,3 (arm I) vs. 14,1 (arm III) HR 0,717 (0,62-0,82) p < 0,0001	16 (arm I) vs. 18,3 (arm II) HR 0,79 (0,68-0,91) p = 0,001
PFS definida por RECIST en estadio III subóptimo y IV	12 (arm I) vs. 18 (arm III) HR 0,645	10,5 (arm I) vs. 15,9 (arm II) HR 0,68 (0,55-0,85)
Mediana OS meses	39,3 (arm I) vs. 39,7 (arm III) HR 0,91 (0,72-1,15)	No alcanzada

PFS: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia global.

torizados, 2 en recaída platino-sensible (OCEANS y GOG-213) y 1 en recaída platino-resistente (AURELIA) que abordan esta cuestión.

Como ya hemos comentado, bevacizumab ha demostrado el valor del tratamiento anti-angiogénico en el tratamiento del cáncer de ovario y varios fármacos con distinto mecanismo de acción se encuentran actualmente en desarrollo, de los cuales al menos 4 están ya en fase III: pazopanib, vargatesf, cediranib y AMG-386.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DÉFICIT DE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA

Después de la terapia antiangiogénica, los inhibidores de PARP son la segunda clase de fármacos que en el momento actual resultan más prometedores en cáncer de ovario. Aproximadamente un 10% de los tumores serosos de alto grado de ovario presentan mutación de BRCA en línea germinal, pero además un 20-30% adicional de pacientes presenta alguna disfunción de BRCA por distintos mecanismos. Esta característica molecular hace a estas pacientes más sensibles a derivados de platino y a los inhibidores de PARP, que es una de las enzimas que resultan críticas en la reparación de los daños de cadena simple de DNA.

Existen varios inhibidores de PARP en desarrollo clínico actualmente. Entre ellos, Olaparib administrado por vía oral demostró una tasa de respuestas del 50% en un grupo seleccionado de pacientes con mutación de BRCA previamente muy pretratadas. Pero resulta aún más relevante un estudio fase II presentado en ASCO de 2010 en el que se alcanzó una tasa de respuesta del 24% en un grupo de pacientes con carcinoma seroso de alto grado sin mutación de BRCA que habían recibido varias líneas de tratamiento previo. Actualmente existe un plan de desarrollo de esta molécula en primera línea y en el grupo de pacientes con recaída platino-sensible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 277-300. Epub 2010 Jul 7.
2. du Bois A, Quinn M, Thigpen T. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCCO 2004). *Annals of Oncology*; 16 (Supplement 8) viii7–viii12.
3. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.)
4. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al, for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; published online Sept 20. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61157-0.
5. 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 Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA1).
6. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7: A phase III randomised gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 8): viii1–viii12, 2010.

Papel del estroma en cáncer colorrectal

J. GARCÍA-FONCILLAS

Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Desde las fases más iniciales de la carcinogénesis colónica la convivencia del estroma es imprescindible para el desarrollo neoplásico. Ya en fases muy tempranas se inicia la adecuación del entorno que facilitará el desarrollo del proceso tumoral y que comprende fundamentalmente cambios en la matriz extracelular, la activación de la neoangiogénesis tumoral y el cambio paradójico de la actitud del sistema inmunológico (Fig. 1) instaurándose los macrófagos educados por el tumor (TEM, tumor-educated macrophages). Parece que este mecanismo de “inversión inmunológica” responde a múltiples mecanismos moleculares pero posiblemente uno de ellos podría estar relacionado con la expresión de la osteopontina (1) en estas células en clara correlación con la probabilidad de facilitar el escape tumoral y su posterior asentamiento en el parénquima hepático. El desarrollo de afectación ganglionar y de metástasis a distancia estaría mediado por los niveles en el estroma del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 más que por cambios en las propias células tumorales (2); en esta misma línea, otros autores (3) señalan el papel de la metaloproteinasa de matriz-9 que junto al inhibidor tisular previo serían segregados por ambos tipos celulares (neoplásicas y estromales) para alcanzar el fenotipo metastásico. Una proteína intermediaria tipo III del estroma clásicamente involucrada en la afectación ganglionar es la vimentina; sin embargo, parece que su papel podría estar más relacionado con el riesgo de recurrencia local (4). En este sentido, los cambios a nivel del estroma para facilitar la migración se basarían en el aumento de la actividad proteolítica debido a la secreción de la meprina alfa (5).

Cada vez son más claras las alteraciones genéticas y epigenéticas que subyacen en estroma y que son necesarias para la adquisición de un fenotipo agresivo como es la presencia de inestabilidad en las células estromales no sólo a nivel de DNA nuclear (6) sino incluso en la dotación genómica mitocondrial (7); esta implicación de la maquinaria mitocondrial conlleva una distinta actividad metabólica (8) entre el componente estromal y

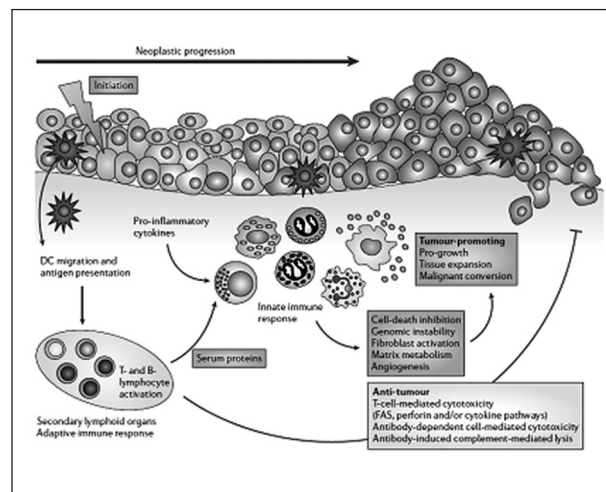


Fig. 1.

tumoral con implicación en el desarrollo de enfermedad a distancia.

Mediante procedimientos de selección celular por citometría de flujo se han separado nítidamente las células estromales de las células neoplásicas pudiéndose estudiar su perfil de expresión genético con objeto de determinar la influencia del estroma en el desarrollo tumoral (9). En este sentido, el perfil de expresión (10) de las células estromales determina la capacidad invasiva y el fenotipo agresivo de la neoplasia provocando modelos biológicos distintos.

Junto a la restructuración del estroma, otro factor fundamental es la puesta en marcha de una neoangiogénesis inducida por el tumor y su estroma para facilitar el acceso a nutrientes y oxígeno; este mecanismo cuyo principal efector es la molécula VEGF puede presentar diferencias entre distintos tipos de neoplasias: algunos autores (11) han postulado que cánceres como el de mama cuando asientan a nivel hepático podrían mostrar un desarrollo no dependiente de la angiogénesis a dife-

rencia de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con un claro componente neovascular.

Sin embargo, todavía desconocemos cómo se controlan y regulan los cambios en el estroma que conducen a su implicación necesaria en la carcinogénesis; algunos estudios plantean que cambios cromosómicos muy incipientes en el tumor primario podrían promover cambios en la regulación del estroma; de esta forma, pérdida de 1p36 o ganancia en 8q24 (12) podrían generar alteraciones en la cantidad de estroma tumoral.

Pero evidentemente la transmisión de señales entre las distintas células neoplásicas entre sí y las estromales, y entre éstas entre sí viene mediada por las moléculas de adhesión y las cascadas de señalización intracelular que en colon pivotan sobre todo en la vía de la wnt/beta-catenina (13): este mecanismo es especialmente relevante al encontrarse en clara conexión con procesos específicos del fenotipo de la célula madre tumoral (cancer stem cell). Este mecanismo es fundamental en la transición epitelio-mesénquima como un flujo continuo de información entre estroma y cáncer (14), e influye incluso en el posicionamiento de las células con esta vía activada dentro del contexto tumoral hallándose especialmente presentes en el frente de invasión. Recientemente se ha comprobado que estos procesos parecen estar controlados por pequeñas secuencias de mRNA llamadas microRNAs, e incluso que la expresión de estas pequeñas estructuras a nivel de las células estromales tendría un valor pronóstico en situaciones tan particulares como el estadio II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imano M, Okuno K, Itoh T, Ishimaru E, Satou T, Shiozaki H. Increased osteopontin-positive macrophage expression in colorectal cancer stroma with synchronous liver metastasis. *World J Surg* 2010; 34: 1930-6.
2. Zeng ZS, Cohen AM, Zhang ZF, Stetler-Stevenson W, Guillem JG. Elevated tissue inhibitor of metalloproteinase 1 RNA in colorectal cancer stroma correlates with lymph node and distant metastases. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 899-906.
3. Jensen SA, Vainer B, Bartels A, Brunner N, Sorensen JB. Expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) by colorectal cancer cells and adjacent stroma cells--associations with histopathology and patients outcome. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3233-42.
4. Ngan CY, Yamamoto H, Seshimo I, et al. Quantitative evaluation of vimentin expression in tumour stroma of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 986-92.
5. Lottaz D, Maurer CA, Hahn D, Buchler MW, Sterchi EE. Non-polarized secretion of human meprin alpha in colorectal cancer generates an increased proteolytic potential in the stroma. *Cancer Res* 1999; 59: 1127-33.
6. Matsumoto N, Yoshida T, Yamashita K, Numata Y, Okayasu I. Possible alternative carcinogenesis pathway featuring microsatellite instability in colorectal cancer stroma. *Br J Cancer* 2003; 89: 707-12.
7. Kim HS, Lim HS, Lee SH, et al. Mitochondrial microsatellite instability of colorectal cancer stroma. *Int J Cancer* 2006; 119: 2607-11.
8. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, Sivridis E. Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer Res* 2006; 66: 632-7.
9. Smith MJ, Culhane AC, Donovan M, et al. Analysis of differential gene expression in colorectal cancer and stroma using fluorescence-activated cell sorting purification. *Br J Cancer* 2009; 100: 1452-64.
10. Saadi A, Shannon NB, Lao-Sirieix P, et al. Stromal genes discriminate preinvasive from invasive disease, predict outcome, and highlight inflammatory pathways in digestive cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 2177-82.
11. Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, et al. Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. *Br J Cancer* 2004; 90: 1429-36.
12. Fijneman RJ, Carvalho B, Postma C, Mongera S, van Hinsbergh VW, Meijer GA. Loss of 1p36, gain of 8q24, and loss of 9q34 are associated with stroma percentage of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2007; 258: 223-9.
13. Le NH, Franken P, Fodde R. Tumour-stroma interactions in colorectal cancer: converging on beta-catenin activation and cancer stemness. *Br J Cancer* 2008; 98: 1886-93.
14. Sheehan KM, Gulmann C, Eichler GS, et al. Signal pathway profiling of epithelial and stromal compartments of colonic carcinoma reveals epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2008; 27: 323-31.

Más allá de la quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico

C. BELDA-INIESTA, R. PERONA

Grupo de Biomarcadores y Terapias Experimentales del Cáncer. IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Existen multitud de factores de crecimiento y productos proteicos de genes alterados que dirigen la actividad neoplásica de un cáncer de colon metastático (Fig. 1). Además, la presencia de células neoplásicas pluripotenciales añade un factor más de complejidad a este escenario. El conocimiento de algunos de estos factores de crecimiento, de algunos receptores y de ciertas alteraciones en la señalización intracelular por GTPasas nos ha permitido la incorporación de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de colon avanzado. En este sentido, el éxito ha venido además acompañado de la adecuada combinación con esquemas de quimioterapia clásica y con la optimización de la secuencia de tratamiento. Todo ello nos ha permitido superar con relativa acilidad tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual la barrera de los 2 años de vida. En cualquier caso debemos tener en cuenta que de momento sólo disponemos de terapias biológicas sobre 2 proteínas: VEGF-A y EGFR. Analizaremos brevemente su impacto

clínico así como los fundamentos biológicos más sencillos.

La primera combinación en un gran ensayo clínico entre quimioterapia terapias biológicas fue publicada hace ya más de cinco años. En este estudio un esquema de quimioterapia probablemente subóptimo cuando se combinó con bevacizumab obtuvo una supervivencia global superior a los 20 meses. Estudios posteriores con esquemas de quimioterapia más activos han reproducido estos resultados tanto en SLP como en OS. Además, aunque en un primer momento se cuestionó la seguridad del fármaco en pacientes en los que era viable un manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica, el adecuado entrenamiento sobre su uso en el escenario peri-operatorio ha permitido no sólo garantizar la seguridad de los pacientes sino además observar un efecto protector sobre el parénquima hepático disminuyendo los eventos de esteatohepatitis y dilatación sinusoidal asociados al uso de quimioterapia clásica. Sin embargo, datos preclínicos alertan sobre los efectos potencialmente nocivos de los tratamientos intermitentes que bloqueen la actividad del receptor de VEGF-A por lo que aproximaciones tales como las procedentes de los ensayos MACRO podrían ser el estándar de uso en los próximos años.

El uso de fármacos dirigidos frente a EGFR ha estado sujeto a distintas incertidumbres en los últimos años. Más allá de los éxitos iniciales y de la incorporación de las mutaciones en K-Ras para la selección de pacientes no susceptibles de recibir tratamientos dirigidos frente a esta proteína transmembrana, datos recientes han cuestionado la actividad de cetuximab en combinaciones fundamentadas en oxaliplatino (Tabla I). Probablemente los diseños de los estudios han jugado un papel crítico ya que otros estudios con diseños exquisitos empleando combinaciones similares con un anticuerpo dirigido frente a EGFR pero con un epítipo distinto y producido con una tecnología diferente han conseguido resultados excelentes tanto en segunda como en primera línea.

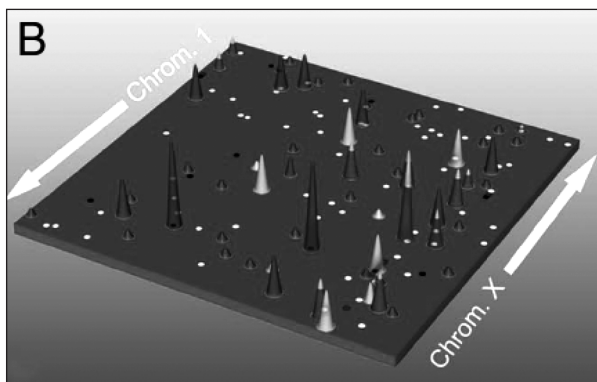


Fig. 1. Free access online from PubMed Central. Los picos amarillos representan genes con un incremento en su número de copias mientras que el púrpura representa a aquellos genes que sólo tienen mutaciones puntuales. Los círculos negros representan genes alterados que además participan en rutas de señalización críticas. From PNAS 105(42): 16224-9.

TABLA I

FACTORES CRÍTICOS EN CÁNCER DE COLON CON
POSIBILIDADES REALES DE SER NUEVAS DIANAS

<i>Diana</i>	<i>Actividad</i>	<i>Frecuencia presentación</i>
APC	Ruta Wnt precoz	85%
15-PGDH	Su pérdida impide la degradación de PGE2	80%
TP53	Regula ciclo y direccionamiento a muerte	35-55%
K-Ras	Actividad constitutiva señal MAPK para supresión de apoptosis	35-45%
TGFBR2	No puede enviar a muerte o a parada de ciclo por inserciones poliA o mutaciones en dominio kinasa	25-30%
MLH1, MLH2, MSH6	Acumula nuevos errores en ácidos nucleicos permitiendo creatividad biológica	15-25%
SMAD4	Crítico en señal de TGFbeta	10-35%
PTEN	No puede frenar actividad PI3K	10-15%
B-Raf	Actividad constitutiva señal MAPK para supresión apoptosis	8-12%

La secuenciación completa del genoma de cáncer de colon nos ha anticipado a una nueva época en la que la secuenciación de genomas completos de los tumores de nuestros pacientes será una rutina clínica. Además, el descifrado de estas alteraciones nos ha permitido identificar un escenario molecular mucho más complejo del que jamás habíamos imaginado. Por ejemplo, entre las

848 mutaciones encontradas es posible que 140 tengan relevancia fenotípica y de éstas es posible que 15 de ellas sean alteraciones driver. Si observamos las alteraciones en función de número de copias detectaremos un sin fin de estas en todos los pares cromosómicos. Además, se han descrito los mecanismos de reprogramación epigenética que podrían condicionar la aparición de una célula IPS. Por tanto debemos tener en cuenta que en el momento actual la optimización de los recursos terapéuticos actuales son críticos en un escenario que va mucho más allá de EGFR y VEGF-A. Además, es muy probable que la quimioterapia convencional siga jugando un papel crítico en el tratamiento médico de nuestros pacientes pues nuestra capacidad tecnológica para identificar en lesiones microscópicas las alteraciones biológicas críticas para el tratamiento sigue siendo muy limitada. En resumen, la selección del tratamiento en función de las posibilidades moleculares de respuesta sigue estando limitada a la presencia de mutaciones en K-Ras y a la predicción de toxicidad descrita por varios grupos hace 10 años. La optimización en esquemas de mantenimiento con reducida toxicidad podría mejorar los datos que disponemos en la actualidad pero la enormidad de los datos biológicos no nos permite considerar que el fin de la quimioterapia está cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350: 2335-42.
2. Maughan TS, et al. J Clin Oncol 2010; 2(Suppl): 153.
3. Douillard JY et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4697-705.
4. Tabernero J, et al. J Clin Oncol 2010, 28:15s, (suppl; abstr 3501).
5. Word, et al. Science 2007; 318: 1108-13.
6. Leary RJ, et al. Proc Natl Acad Sci 2008; 105: 16224-9.
7. Doi A, et al. Nat Genet 2009; 41: 1350-3.

Rompiendo con los parámetros convencionales de eficacia en el CCR

R. VERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Navarra. Pamplona

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor maligno más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España se estima que el número de casos nuevos por año es de 25.000 en ambos sexos, siendo responsable de 11.900 defunciones (1).

Aproximadamente entre el 15-25% de los pacientes con CCR debutan al diagnóstico con metástasis hepáticas, y entre un 40-50% de los pacientes presentarán recidiva hepática en el curso de la enfermedad.

La combinación de quimioterapia con el anticuerpo monoclonal antiVEGF bevacizumab (BV) es un tratamiento estándar en primera línea de cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con beneficio en la supervivencia y en la tasa de respuestas medida por criterios RECIST si lo comparamos con la administración de quimioterapia de forma exclusiva. Sin embargo, el efecto antianangiogénico del bevacizumab podría estar inadecuadamente evaluado con los criterios clásicos de medición del diámetro de las lesiones. De hecho, en un ensayo fase III en CCRM, se demuestra beneficio en supervivencia libre de progresión con la combinación de oxaliplatino más bevacizumab frente a la misma combinación de quimioterapia sin BV, sin encontrarse diferencias en la tasa de respuestas medidas con criterios RECIST (2).

Ribero et al, en un estudio realizado en el MDACC de forma retrospectiva en 105 pacientes con CCRM tratado con quimioterapia basada en oxaliplatino con o sin bevacizumab y cirugía hepática posterior, evaluaron el efecto de la adición de bevacizumab a 5-FU y oxaliplatino sobre la respuesta patológica, analizando la viabilidad tumoral como porcentaje de tumor viable y por otra parte la incidencia y grado de dilatación sinusoidal hepático. Concluyeron que la adición de bevacizumab mejora la respuesta patológica, siendo el porcentaje de células viables en este grupo del 32.9% frente al 45.3% en el grupo que sólo recibió quimioterapia (p .02) a la vez que disminuye la incidencia y la severidad de la agresión al tejido hepático por los agentes citotóxicos (3).

Por otro lado, Blazer et al, del mismo grupo del MDACC ha publicado una revisión retrospectiva de 305 pacientes con CCRM en los que se ha realizado cirugía hepática tras recibir quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino. En este grupo de pacientes se evalúa la respuesta patológica en función del porcentaje de células viables y se demuestra que el grado de regresión se relaciona con una mejoría de la supervivencia en el análisis multivariable (32.8 meses para respuesta menor, 56.6 meses para respuesta mayor y 75 meses si hay respuesta completa; p= 007), por lo que se ha propuesto la obtención de una buena respuesta patológica como un nuevo objetivo en los especímenes de resección de metástasis hepáticas de CCR (4).

El grupo de Klinger, analiza de forma retrospectiva dos estudios en los que pacientes con CCRM con metástasis hepáticas resecables son tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino con o sin BV (5). Estudia el grado de regresión empleando la valoración propuesta por Rubbia-Brandt (6), que se basa en los grados de regresión tumoral de Mandard (GRT 1-2-3-4-5) y posteriormente los agrupan en tres niveles de respuesta (MR 1-2, PR 3, NR 4-5). Los autores demuestran que existe un mayor grado de regresión en los pacientes que reciben BV y que hay relación entre la regresión tumoral con la supervivencia (7).

Estos datos nos muestran la importancia de la regresión histológica dada su relación con la supervivencia, así como del beneficio de la adición de BV al tratamiento con quimioterapia en la obtención de mejores tasas de regresión histológica. Sin embargo, la regresión histológica es un parámetro que no lo podemos evaluar en los pacientes que no son candidatos a cirugía, ni tampoco en aquellos candidatos a cirugía antes de la resección de las metástasis; además vemos que los criterios RECIST no tienen buena correlación con la respuesta histológica. Chun et al, recientemente han publicado un estudio que demuestra que, tras la administración de quimioterapia y BV de forma neoadyuvante a la resección de metástasis hepáticas, las lesiones no sólo redu-

cían su tamaño, sino que esa reducción se acompañaba de cambios morfológicos en el estudio por TC. Los autores identifican en su base de datos 50 pacientes con 243 metástasis hepáticas desde marzo de 2004 a marzo de 2007, tratados con quimioterapia y bevacizumab e intervenidos posteriormente. Del mismo modo identifican a 82 pacientes en el mismo periodo de tiempo con enfermedad metastásica irresecable tratados en primera línea con una combinación de quimioterapia y bevacizumab. Se clasifican las lesiones según los criterios RECIST y en base a los nuevos criterios morfológicos propuestos (Tabla I). Los pacientes con respuesta óptima son aquellos que pasan del grupo 3 ó 2 al 1, respuesta incompleta cuando pasan del grupo 3 al 2 y no respuesta cuando no cambian o aumentan de grupo (Tabla II). La respuesta histológica se evalúa en función del porcentaje de la extensión del tumor residual respecto al total de área identificada como previamente tumoral, y se categoriza la respuesta como: menor (más del 50% de tumor residual), mayor (entre 1 y 49% de tumor residual) y completa (sin tumor residual). Los autores demuestran una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica y la respuesta radiológica medidas por los criterios morfológicos, así como con la supervivencia global (8).

TABLA I
CRITERIOS MORFOLÓGICOS DE RESPUESTA

- Hipodensidad
- Definición de los bordes
- Falta de realce periférico

Grupo	Densidad	Definición de bordes	Realce periférico
3	Heterogéneo	Mal definido	Puede estar presente
2	Mixto	Variable	Si está inicialmente presente, remite parcialmente
1	Homogéneo e hipodenso	Definido	Si está inicialmente presente, desaparece

Estos hallazgos nos abren una nueva vía en la valoración radiológica de la respuesta al tratamiento con inhibidores de la angiogénesis en pacientes con CCRM.

CONCLUSIONES

Los estudios recientes de las piezas de resección de metástasis hepáticas nos muestran el valor de la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas, ya que ésta se relaciona con la supervivencia de los pacientes. Estudios retrospectivos nos muestran además como, la adición de bevacizumab al tratamiento con quimioterapia, se relaciona con mayores tasas de regresión histológica.

Convencionalmente, los criterios RECIST constituyen la forma estándar de evaluar la respuesta de las metástasis hepáticas al tratamiento quimioterápico. Sin embargo, puede ser que, la evaluación de la respuesta tras recibir bevacizumab pueda estar inadecuadamente determinada empleando los estándares tradicionales basados en los criterios RECIST.

Los criterios de respuesta morfológicos propuestos por Chun y cols. pueden ser el punto de partida hacia otras nuevas formas de evaluar la respuesta al tratamiento de las metástasis hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer: CANCERMon-dial. www-dep.iarc.fr
2. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013-9.
3. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-7.
4. Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5344-51.
5. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-5.
6. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et cols. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; 18: 299-304.
7. Klinger M, Tamandl H, Eipeldauer S, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2059-65.
8. Chun Y, Vauthey JN, Boonsirikamchai, P. Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. *JAMA* 2009; 302, 21: 2338-44.

Bevacizumab en CPNM: acercando la eficacia a cada paciente

M. COBO DOLS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Respecto a los antiangiogénicos, bevacizumab es el único fármaco que ha demostrado beneficio en supervivencia en primera línea de CPNM avanzado. El primero de los estudios fue llevado a cabo por el grupo ECOG, con una inclusión de 878 pacientes (1). El esquema de tratamiento consistió en paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6 día 1^o cada 21 días por 6 ciclos; y en el brazo experimental, el mismo esquema de quimioterapia junto con bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días y, posteriormente, mantenimiento con bevacizumab a la misma dosis hasta progresión o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes con enfermedad medible, la adición de bevacizumab a la combinación de paclitaxel-carboplatino mejoró la respuesta de forma significativa (15% vs. 35%, $p < 0,001$). También se observó un beneficio significativo en el tiempo a la progresión (6,2 meses vs. 4,5 meses, $p < 0,001$) y en la supervivencia global (12,3 meses vs. 10,3 meses, $p = 0,003$) favorable al brazo con bevacizumab. Respecto a la seguridad, la frecuencia de hipertensión, proteinuria, sangrado, hiponatremia, rash, dolor de cabeza, trombopenia, neutropenia, y neutropenia febril fueron más altos en el brazo con bevacizumab ($p < 0,05$). Estos datos han sido refrendados por un estudio recientemente comunicado (Avail). Este estudio fue llevado a cabo de forma similar pero utilizando la combinación de cisplatino 80 mg/m² d1 y gemcitabina 1,250 mg/m² d1 y 8 cada 3 semanas por un total de 6 ciclos. El diseño consistió en tres brazos, el primero se asoció con placebo y en los otros dos bevacizumab a dos diferentes dosis, 15 mg/kg y 7,5 mg/kg, y posteriormente continuación de bevacizumab hasta progresión o toxicidad. Los criterios de inclusión más destacables fueron PS < 2 , tumores no escamosos; y ausencia de historia de: hemoptisis grado ≥ 2 , patología trombótica o hemorrágica, metástasis SNC, hipertensión no controlada, invasión de grandes vasos. Respecto al diseño estadístico, se trató de un estudio fase III randomizado doble ciego. Al comienzo del estudio, se dio la opción al investigador de romper el ciego tras la finalización de los 6

ciclos de quimioterapia para que a los que se les randomizó a placebo, no tuvieran que seguir con el tratamiento, aunque en una enmienda posterior se boqueó esta posibilidad de poder romper el ciego. La estratificación se hizo por estadio, PS y sexo. El objetivo principal del estudio fue encontrar una diferencia en supervivencia libre de progresión, aunque inicialmente se diseñó para encontrar diferencias en supervivencia global. La razón de cambiar el objetivo se basó en los resultados positivos del estudio E4599, para asegurar la complejidad del ensayo, para acelerar el reporte de los datos de eficacia y para evitar el factor contundente de los tratamientos de segunda línea. Se incluyeron un total de 1043 pacientes. En relación a las características de los pacientes, estuvieron bien distribuidos por cada una de los brazos. Respecto a la eficacia, la adición de bevacizumab a dosis de 15 mg/kg y 7 mg/kg a la combinación de cisplatino-gemcitabina mejoró la respuesta de forma significativa frente al mismo esquema sin bevacizumab (30% vs. 34% vs. 20%, respectivamente), con mediana de duración de la respuesta de 6,1 vs. 6,1 vs. 4,7 meses respectivamente. También se observó un beneficio significativo en el tiempo a la progresión, el objetivo fundamental del estudio, 6,5 vs. 6,7 vs. 6,1 meses respectivamente. La Hazard Ratio (95%CI) del brazo con bevacizumab 15 mg/kg respecto al grupo control fue 0,78 (0,64-0,95), $p = 0,0125$; y la Hazard Ratio (95%CI) del brazo con bevacizumab 7,5 mg/kg respecto al grupo control fue 0,70 (0,58-0,85), $p = 0,0004$. Con ello, se puede decir que se cumplió el objetivo principal de estudio, ya que la supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor para cada uno de los brazos de bevacizumab frente a placebo. No se observó diferencias significativas en supervivencia global, aunque los datos en el momento de la publicación eran aún inmaduros ya que en el momento del análisis, sólo se habían censado 356 pacientes fallecidos. Respecto a la seguridad, la frecuencia de hipertensión, proteinuria, sangrado, etc. fueron más altos en el brazo con bevacizumab, aunque la proporción fue

baja y en las proporciones esperables; con muy escasa diferencia en toxicidad grado 3-4 respecto al grupo control. Como conclusión, la asociación de bevacizumab con gemcitabina-cisplatino mejoró la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNCP avanzado respecto a la quimioterapia sola. La dosis de bevacizumab 7,5 mg/kg parece igual de eficaz a la de 15 mg/kg (2).

La eficacia y seguridad de bevacizumab en cáncer de pulmón ha quedado patentada y demostrada en varios estudios de uso expandido, realizados a posteriori como el estudio SAIL (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
2. 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.
3. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8):733-40.

Erlotinib, la pregunta es ¿cuándo?

J. PUENTE VÁZQUEZ.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de pulmón representa entre el 13-15% de todos los diagnósticos de cáncer y el 29% de las muertes por cáncer en hombres y mujeres, siendo la causa principal de muerte por cáncer en hombres. De los 10,9 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en el año 2002, 1,35 millones de casos fueron de cáncer de pulmón. Además, el cáncer de pulmón mantiene una alta letalidad. De los 171.900 casos nuevos diagnosticados en EEUU en 2003, se produjeron más de 155.000 muertes, constituyendo la principal causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres. De hecho, la supervivencia estimada a los 5 años va del 15% en Norteamérica a un 8,9% en los países en desarrollo. Es responsable de más de 17.000 muertes/año en España y la supervivencia de estos pacientes a los cinco años no supera el 15%.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye un grupo de entidades que difieren en cuanto a curso clínico y pronóstico. Bajo esta denominación se incluyen varios subtipos histológicos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma (donde se incluye la variedad bronquioloalveolar) y carcinoma de células grandes. Además, existen carcinomas no microcíticos con diferenciación neuroendocrina. Numerosos trabajos de investigación clínica y básica han tenido como objeto el estudio de diferentes factores pronósticos en el CPNM. Inicialmente, los aspectos clínicos y patológicos del tumor abarcaban toda la literatura al respecto, pero en los últimos años se ha impulsado la investigación de nuevos factores moleculares pronósticos y predictivos de respuesta a la quimioterapia.

DESARROLLO HISTÓRICO DE ERLOTINIB. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

La vía del EGFR, implicada en el desarrollo y la progresión tumoral, tiene una particular importancia como diana terapéutica en cáncer de pulmón. El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor tirosina-

quinasa, sobreexpresado en múltiples tumores, incluido el CPNM.

Erlotinib es un inhibidor tirosina-quinasa (TKI) que se ha analizado extensamente en pacientes con este subtipo tumoral. Estudios fase I iniciales demostraron la actividad de erlotinib en pacientes con CPNM metastático y refractario a quimioterapia, siendo la diarrea y el rash los efectos secundarios más importantes. Los estudios arrojaron una dosis máxima tolerada (DMT) para erlotinib de 150 mg/día.

En un estudio fase II con 57 pacientes que expresaban por inmunohistoquímica EGFR y previamente tratados con quimioterapia basada en platino, erlotinib obtuvo una tasa de respuesta del 12,3%, una mediana de supervivencia de 8,4 meses y una supervivencia a un año del 40%, con una mejoría de la sintomatología relacionada con la enfermedad y una toxicidad en forma de rash (75%) y diarrea (56%). En el análisis multivariante, el rash fue el predictor de supervivencia más importante, pero no la intensidad de expresión de EGFR.

Como consecuencia de estos resultados, se diseñaron los estudios fase III. El estudio NCIC-CTG-BR21 con erlotinib vs. placebo en CPNM avanzado tras fallo a una o dos líneas de quimioterapia, PS 0-3, logró randomizar a un total de 731 pacientes. Se aleatorizaron en una proporción 2:1 a recibir erlotinib 150 mg/día vs. placebo. La respuesta objetiva fue de 8,9% y la mediana de supervivencia de 6,7 meses vs. 4,7 meses para placebo (HR 0,73; $p < 0,001$), con mejoría en parámetros de calidad de vida y sintomatología relacionada con la enfermedad. La toxicidad más frecuente fue el rash (76%) y la diarrea (55%). En el análisis multivariante para supervivencia, se encontraron diferencias significativas en: recibir erlotinib, origen asiático, histología adenocarcinoma y status no fumador. No se encontraron asociación con la expresión de EGFR, la presencia de mutaciones o el número de copias de EGFR (aunque el número de muestras para el análisis molecular fue sólo de aproximadamente un tercio del total). En relación con estos resultados, se obtuvo la autorización por parte

de las autoridades sanitarias (la FDA en noviembre de 2004 y la EMEA en septiembre de 2005) para la administración de erlotinib tras fallo al menos a una línea de quimioterapia en CPNM.

Tras la publicación de los resultados del estudio BR21, se inició el estudio TRUST, un fase IV llevado a cabo en 58 países de Asia, Europa y América, con un reclutamiento cercano a los 7.000 pacientes, constituyendo de esta forma el estudio de mayor envergadura llevado a cabo en CPNM refractario a una primera línea de tratamiento o en primera línea en pacientes no candidatos a recibir tratamiento citostático convencional tratados con erlotinib en monoterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,1 semanas, lo que supone uno de los datos más llamativos del estudio comparado con las cifras obtenidas en el BR21, situada en 9,7 semanas. En el análisis por subgrupos, aunque se evidenciaron diferencias en cuanto a tasa de respuesta y tiempo a la progresión para los grupos con características clínicas más favorables (mujeres, no fumadoras, con histología de adenocarcinoma) en ninguno de los subgrupos analizados, la supervivencia libre de progresión fue inferior a 10 semanas y la tasa de control de enfermedad de todos los pacientes alcanzó la cifra del 70%. Incluso en los subgrupos menos favorables (fumadores, con histología escamosa), esta tasa de control se situó en torno al 60%.

Del mismo modo, se diseñó el estudio TARGET concebido como un ensayo fase II abierto, multicéntrico, no randomizado, para evaluar la eficacia y seguridad de erlotinib en pacientes con CPNM avanzado en primera, segunda o con más líneas de quimioterapia previa. El estudio fue llevado a cabo exclusivamente en centros españoles y se incluyeron un total de 1.783 pacientes. El objetivo principal fue determinar la mediana de tiempo a la progresión y como objetivos secundarios: la proporción de pacientes que se beneficiaron clínicamente con control de la enfermedad (incluyendo respuestas completas, parciales y estabilizaciones), la supervivencia global, la seguridad según los criterios NCT-CTCAE-v3 y calidad de vida. Un total de 700 pacientes tenían enfermedad medible y pudieron ser evaluados para respuesta global por criterios RECIST. En este conjunto de pacientes, se objetivó una respuesta global del 17% (CI 95% 15-21%). La tasa de respuesta para pacientes tratados en segunda o sucesivas líneas fue del 13%, con un beneficio clínico hasta en el 53% de estos pacientes. En consonancia con la mayoría de las series de pacientes tratados con erlotinib, el perfil fenotípico más favorable para el objetivo de tasa de respuesta se vio principalmente en pacientes mujeres (31% versus 11% en varones), con adenocarcinoma (25% versus 10% con otras histologías) y no fumadores. En pacientes tratados en segunda línea, el género y el estatus de fumador sí fueron factores predictivos de respuesta. El efecto adverso más frecuente encontrado fue el rash cutáneo (60% de los pacientes), aunque sólo en el 11% fue de grado 3-4. La diarrea aconteció en el 30% de los pacientes (4% grado 3-4), la astenia en el 32% (8% grado 3-4) y las náuseas en el 11% de los pacientes (< 1% grado 3-4). Respecto a la supervivencia libre de

progresión, para el global de los pacientes, la mediana observada fue de 3,6 meses, con 5,7 meses para los pacientes tratados en primera línea y 3,2 meses para pacientes previamente tratados. En términos de supervivencia global, los pacientes tratados en primera línea tuvieron una mediana de supervivencia de 7 meses, en segunda línea de 5,2 meses y en tercera línea de 5,5 meses.

La asociación de erlotinib (150 mg/día) con bevacizumab (15 mg/kg/21 d) es muy activa como se ha podido demostrar en un estudio fase I/II con 40 pacientes con CPNM no escamoso pretratados. La toxicidad fue aceptable sin que se observara interacción farmacocinética entre los dos fármacos, 20% de respuestas, mediana de supervivencia de 12,6 meses y al año del 54,2%.

A la luz de todos estos resultados, se han intentado identificar a aquellos pacientes con mayores posibilidades de beneficiarse de este tipo de agentes. Distintos factores moleculares, mayormente detectados en los análisis retrospectivos de los estudios fase II y III realizados, han sido identificados como factores predictivos de respuesta y supervivencia. Entre estos factores, el descubrimiento de mutaciones somáticas en el dominio EGFR, parece haber identificado a los pacientes más respondedores y especialmente sensibles a fármacos inhibidores de actividad tirosina-quinasa, incluyendo erlotinib. Aproximadamente el 90% de las mutaciones de EGFR aparecen en los exones 19 y 21 en la región que codifica el dominio tirosina-quinasa. La más común es una delección del exon 19 y en segundo lugar una mutación puntual del exón 21. Un estudio reciente analizando datos publicados en la literatura de 1.974 pacientes con mutaciones de EGFR tratados con TKI, demostró que su actividad estaba claramente relacionada con la etnia (10% raza caucásica vs. 33% en raza asiática), el sexo (13% en varones vs. 33% en mujeres), hábito tabáquico (40% en no fumadores vs. 11% en fumadores/exfumadores) y el subtipo histológico (29% en adenocarcinomas vs. 5% en no adenocarcinomas). Además, la presencia de distintas mutaciones confiere efectos diferentes en supervivencia y respuesta a TKI: estudios retrospectivos han objetivado que erlotinib y gefitinib son más eficaces en pacientes que presentan delecciones en el exón 19, comparado con los pacientes que presentan mutaciones en el exón 21, con diferencias significativas en supervivencia y respuestas.

MANTENIMIENTO

El panorama terapéutico de Erlotinib se ha ido ampliando en los últimos años. Su eficacia también ha sido testada en otras situaciones como en el contexto del mantenimiento.

Así, el estudio SATURN se diseñó como un estudio fase III en el que erlotinib se administra vs. placebo (1:1) hasta la progresión de la enfermedad tras obtener beneficio clínico tras 4 ciclos de QT basada en platino. En este estudio era requisito disponer de muestra tumoral para estratificar según la expresión de EGFR por IHC. Se incluyeron 1949 pacientes y se aleatorizaron

889. El estudio demostró superioridad para erlotinib en SLP en toda la población a estudio (HR 0,71), y sobre todo para los que expresaban EGFR (HR 0,69). La TR fue del 11,9% ($p = 0,0006$ en comparación con placebo). Los resultados en SG también se han visto incrementados con erlotinib un 24% (HR 0,81, con medianas de 12 vs. 11 meses). Un análisis de biomarcadores ha determinado que el beneficio es independiente de la expresión de EGFR, del número de copias del gen EGFR y del estado mutacional de Kras.

Igualmente, el estudio ATLAS se ha llevado a cabo como un estudio fase III en el que tras ausencia de progresión a QT basada en platino con bevacizumab x 4 ciclos, los pacientes se aleatorizaban 1:1 a recibir Avastin con erlotinib vs. Avastin. Se incluyeron 1160 pacientes y se aleatorizaron 768. Se logró un incremento de la SLP del 39%, con una mediana de 4,8 meses.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Finalmente, el mayor conocimiento de la utilidad de este inhibidor de tirosina quinasa ha conducido al desarrollo de estudios en primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada. Los resultados del estudio fase III OPTIMAL muestran que el uso de Erlotinib en primera línea permite alcanzar una supervivencia libre de progresión por encima de un año, lo que supone casi tres veces más que la de los pacientes que recibieron quimioterapia, es decir, una mediana de 13,1 vs. 4,6 meses (HR = 0,16; $p < 0,0001$). Este estudio incluyó 165 pacientes asiáticos con carcinoma pulmonar no microcítico avanzado que nunca antes habían recibido tratamiento y que presentaban alteraciones en el gen EGFR. Los datos presentados durante la Reunión ESMO 2010 en Milán indican que un año después de recibir Erlotinib, más de la mitad (56%) de los pacientes no había experimentado una progresión de su enfermedad frente al 1,7% de aquellos que habían sido tratados con quimioterapia.

Además, más del doble de los pacientes consiguió una reducción del tamaño del tumor al ser tratados con Erlotinib frente al uso en solitario de la quimioterapia (83% vs. 36%; $p < 0,0001$).

El análisis prospectivo del Grupo Español de Cáncer de Pulmón en 2105 pacientes diagnosticados de CPNCP, encontró alteraciones del EGFR en 350 pacientes (16,6%), encontrando las alteraciones sobre todo en no fumadores (60%) y con subtipo de adenocarcinomas (80%). Las alteraciones más frecuentes fueron las deleciones del exón 19 (62,2%) y las mutaciones del exón 21 (37,8%), en los que la actividad de Erlotinib en primera línea de tratamiento se tradujo en una mediana de supervivencia libre de progresión de 14 meses y una mediana de supervivencia global de 27 meses.

CONCLUSIONES

—La administración de Erlotinib tiene indicación en el tratamiento de segundas y terceras líneas de CPNCP, independientemente de cualquier factor clínico y molecular, como resultado de los estudios publicados (BR.21, TRUST, TARGET).

—Erlotinib tiene un papel en forma de terapia de mantenimiento, logrando incrementar la supervivencia de los pacientes.

—Los resultados de recientes estudios muestran la actividad de erlotinib en el tratamiento de primera línea del CPNCP en pacientes con mutaciones del EGFR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-9.
2. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *Clinical Oncology. J Clin Oncol* 2009; 27(36):6251-66.
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(10): 958-67.
4. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2350-7.

Nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata metastásico castración-resistente: Cabazitaxel

M. A. CLIMENT

Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en los países industrializados. Los pacientes con enfermedad diseminada son tratados inicialmente con deprivación androgénica, con lo que se evidencia respuesta biológica y mejoría sintomática. Desgraciadamente los pacientes acaban progresando al tratamiento hormonal con castración. En esta situación clínica, la quimioterapia con taxotere junto con prednisona ha demostrado un aumento de la supervivencia de estos pacientes junto con un aumento de las respuestas y una mejoría sintomática y de la calidad de vida, por lo que es considerada el tratamiento estándar de primera línea (1,2). Hasta la actualidad, no se disponía de un tratamiento que pudiéramos considerar estándar para los pacientes que progresan durante o tras el tratamiento con docetaxel. Tras la progresión a una primera línea de tratamiento con quimioterapia con docetaxel, los pacientes e los que se pensara que podrían obtener beneficio con tratamiento, podían ser tratados de nuevo con docetaxel/prednisona, mitoxantrone/prednisona, navelbina, ciclofosfamida oral o combinaciones de carboplatino o taxol. Estos tratamientos no tenían mayor evidencia clínica sobre su eficacia que estudios fase II o experiencias clínicas comunicadas o publicadas.

Cabazitaxel es un nuevo taxano semisintético que se une a las tubulinas, tan potente como el docetaxel en estudios en líneas celulares (3). Cabazitaxel ha demostrado actividad antitumoral en modelos resistentes a docetaxel y paclitaxel. Se seleccionó para desarrollo clínico debido a su baja afinidad por la glicoproteína-P comparada con docetaxel y paclitaxel. Los estudios Fase I-II mostraron que la neutropenia es la toxicidad limitante de dosis, y que la dosis recomendada para estudios fase III era entre 20 y 25 mg/m². También se evidenció actividad frente a varios tipos tumorales entre los que se encontraba el cáncer de próstata castración resistente (4,5).

La eficacia y seguridad del tratamiento con cabazitaxel en cáncer de próstata castración resistente que ha progresado a docetaxel se ha demostrado en el estudio

TROPIC (6). Es un estudio internacional y multicéntrico, abierto y aleatorizado, realizado en 755 pacientes con cáncer de próstata avanzado, que han progresado al tratamiento hormonal y durante o tras el tratamiento previo con docetaxel. Otros criterios de inclusión relevantes fueron ECOG 0-2 y radioterapia previa en menos del 40% de la médula ósea. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con cabazitaxel/prednisona a una dosis de 25 mg/m² en infusión de 1 hora cada 3 semanas frente a mitoxantrone/prednisona a una dosis de 12 mg/m²/cada 3 semanas. La premedicación necesaria para el tratamiento con cabazitaxel sólo incluyó un antihistamínico y dexametasona 8mg previos a la infusión. El número total de ciclos de tratamiento previstos para ambos brazos del estudio fue de 10.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. Otros objetivos secundarios fueron comparar la supervivencia libre de progresión, respuesta de PSA, progresión por PSA, tasa de respuestas objetivas, respuesta clínica de dolor y requerimientos de analgesia.

En poco más de año y medio se incluyeron 755 pacientes. Los dos grupos de pacientes estaban bien balanceados respecto a las características demográficas y clínicas, así como en el número de tratamientos previos administrados. Alrededor de un 30% de los pacientes habían recibido dos o tres esquemas de quimioterapia previos. Un 50% de los pacientes presentaban enfermedad medible y en un 25% enfermedad visceral, lo cual es coherente con una población con enfermedad más avanzada que en tratamientos en primera línea. Con un seguimiento medio de 12,8 meses, el análisis de supervivencia global demostró la superioridad del tratamiento con cabazitaxel frente a mitoxantrone (mediana de supervivencia de 15,1 meses frente a 12,7 meses; $p < 0,0001$) lo que supone una reducción del 30% en el riesgo de muerte. El análisis de los distintos subgrupos evidenció de forma consistente un beneficio del tratamiento con cabazitaxel en todos ellos. La supervivencia libre de progresión también fue superior en los pacientes que recibieron cabazitaxel frente a los que recibieron

mitoxantrone (2,8 frente a 1,4 meses; $p < 0,0001$). Los pacientes tratados con cabazitaxel también presentaron superioridad en la tasa de respuestas objetivas, tasa de respuestas por PSA y tiempo a la progresión por PSA. No se observaron diferencias significativas en el tiempo a la progresión del dolor.

La toxicidad más importante observada con el tratamiento con cabazitaxel fue la hematológica con presencia de neutropenia grado 3 o superior en un 82% de los pacientes (neutropenia febril en un 8%). La toxicidad no hematológica más relevante fue la diarrea que se presentó en un 47% de los pacientes (grado 3 o superior en un 6%). La neuropatía periférica grave fue poco frecuente.

En resumen, cabazitaxel es el primer antineoplásico que ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata castración resistente que han recibido tratamiento previo con docetaxel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. on behalf of the TAX327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
2. Petrylak DP, Tangem CM, Hussain MH, et al: Docetaxel and estramustina compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
3. Attard G, Greystoke A, Kaye S, de Bono J. Update on tubulin binding agents. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54: 72-84.
4. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 723-30.
5. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 1547-52.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.

Tratamiento del cáncer de mama triple-negativo. Situación actual y alternativas terapéuticas

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia

La identificación de los distintos fenotipos moleculares en cáncer de mama y su correlación con patrones etiológicos, pronósticos y terapéuticos definidos ha supuesto un avance en el conocimiento del cáncer de mama de una envergadura que tardaremos décadas en estimar. En este contexto se han creado nuevas entidades clínicas como los tumores luminales y destacando por encima de todos el fenotipo “triple negativo”.

La enfermedad CMTN sigue suponiendo un reto clínico para el oncólogo. En primer lugar, su definición deja entrever la dificultad para catalogar este grupo de patologías; la negatividad a receptores hormonales y HER2 es un “cul de sac” donde se distinguen molecularmente al menos 5 entidades distintas (tumores ligados a BRCA1/2, tumores receptor de andrógenos positivo, Basal-like, EGFR-positivo, etc.). Además, el pronóstico infausto relacionado con este fenotipo no corresponde con algunas de las variedades histológicas que conforman este grupo.

Sin embargo, el mayor problema de esta enfermedad reside en la ausencia de terapias dirigidas. La eficacia de las terapias sistémicas reside hasta la fecha en los fármacos citotóxicos. No se ha observado de forma clara un patrón de sensibilidad diferente del CMTN frente a otros subtipos. Las antraciclinas parecen no ser tan relevantes como en los tumores HER2, pero siguen siendo el tratamiento de elección en estadios iniciales. Los taxanos parecen los fármacos de elección; y aunque recientemente se apunta a una mayor actividad de las sales de platino (cisplatino y carboplatino) los estudios clínicos prospectivos restan protagonismo a estos fármacos a excepción de los tumores ligados a mutaciones de BRCA 1/2. Los datos con otros fármacos como ciclofosfamida y capecitabina son todavía más controvertidos.

El CMTN ha sido terreno abonado para la investigación de nuevas terapias moleculares. Obviamente, los antiangiogénicos han explorado de forma prospectiva y/o retrospectiva esta población. Los estudios con bevacizumab observan un beneficio de la combinación con

taxanos en primera línea de un rango similar a lo obtenido en otros subgrupos, pero siendo claramente positivo el impacto en SLP, el beneficio en supervivencia parece ser pequeño. Un análisis retrospectivo reciente observa un beneficio en supervivencia de bevacizumab en la población de CMTN que habían recibido quimioterapia adyuvante previa. Siendo una población pequeña, el impacto en supervivencia es importante (HR 0,61; $p = 0,247$). En un estudio randomizado del grupo SOLTI con capecitabina, el beneficio de añadir sorafenib es de similar rango en la población CMTN que en el resto. El papel de los antiangiogénicos está lejos de ser definido, pero es indudable que la población CMTN es una de las que se debería beneficiar en mayor medida.

La elevada expresión de EGFR en la población CMTN ha hecho explorar fármacos frente a esa diana. Erlotinib y otros inhibidores de tirosina cinasa no han demostrado una actividad significativa. Por otro lado el estudio BALI exploró la combinación de cisplatino y Cetuximab frente a un brazo control con cisplatino exclusivo. El resultado aunque estadísticamente significativo (tasas de respuesta del 20% frente al 10%) está lejos del objetivo inicial del estudio y por tanto sin relevancia clínica.

Por último, y fruto del conocimiento de las vías moleculares en algunos subtipos, se ha identificado un grupo de enzimas con una función reparadora del DNA cuyo bloqueo puede ser crítico en estos tumores. Los inhibidores del PARP son pequeñas moléculas capaces de bloquear la actividad de varias de las isoformas existentes de esta familia. La función principal de los PARP, la reparación de las roturas de doble hélice del ADN, se ve potenciada en situaciones donde la otra gran familia de enzimas reparadoras (relacionadas con BRCA1) es no funcionante. Este fenómeno de doble bloqueo de la cascada de reparación induce una muerte programada. Dos compuestos han realizado estudios en pacientes con CMTN. Por un lado Iniparib (BSI-201) un fármaco de Sanofi-Aventis, ha presentado datos de un estudio fase II randomizado donde las pacientes con

estadio IV y CMTN eran aleatorizadas a un esquema de quimioterapia (carbo-gemcitabina) frente al mismo esquema en combinación con Iniparib (administración Iv días 1, 4, 8, 11 de cada ciclo). El estudio observó un aumento en todos los parámetros de respuesta incluyendo una diferencia significativa en supervivencia global (7,7 a 12,3 meses; $p = 0,014$). Los estudios fase II-III de

registro han ido ya completados y los datos iniciales se esperan para el primer semestre de este año. Un segundo fármaco, olaparib, ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 afectadas de cáncer de mama avanzado, aunque su actividad en pacientes sin mutaciones parece modesta.

Desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento del cáncer: las líneas de investigación de Sanofi-Aventis

G. ARGILÉS, I. BRAÑA, B. GRAÑA, X. MARFA¹, J. TABERNEIRO

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

¹*Departamento Médico Sanofi-Aventis. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos dirigidos contra dianas moleculares, es una prioridad en el tratamiento actual del cáncer. El pipeline de la compañía Sanofi-Aventis constituye un buen ejemplo en la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos mediante agentes innovadores y dotados de diferentes mecanismos de acción tales como: alteración de los mecanismos de reparación del ADN, control de la antiangiogénesis, inhibición de receptores transmembrana con actividad tirosina cinasa con inhibidores de HER3, e inhibición de la vía fosfoinositol-3-kinasa (PI3K). En esta revisión presentamos un resumen de la situación actual del desarrollo de cinco de los compuestos de la compañía, así como sus perspectivas futuras.

INIPARIB (BSI-201)

INTRODUCCIÓN

El iniparib o BSI-201 es un inhibidor intravenoso de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1), desarrollado inicialmente por la empresa biofarmacéutica BiPar Sciences, y posteriormente de manera conjunta con Sanofi-Aventis.

PARP-1 es una enzima localizada en el núcleo celular cuya actividad es clave en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad del genoma. PARP-1 detecta roturas del DNA que afectan a una de las dos cadenas, y pone en marcha una cascada de interacciones proteicas destinada a repararlas, mecanismo conocido como reparación por escisión de bases (BER: Base excision repair) (1-3). En las células con disminución de la actividad del PARP-1 las roturas se acumulan (2) generando roturas de la doble hélice en la replicación (2,3) que desencadenarán la apoptosis celular. Las roturas de la doble hélice resultantes pueden ser reparadas mediante

recombinación homóloga, un proceso mediado principalmente por BRCA1 y BRCA2. La inhibición de la reparación del ADN con inhibidores de PARP es una estrategia para causar letalidad sintética en los tumores con déficit de la recombinación homóloga, tales como BRCA1 o BRCA2 mutados, y también como una estrategia para aumentar la eficacia de la radioterapia o agentes quimioterápicos que dañan el ADN (Fig. 1).

DESARROLLO CLÍNICO DEL FÁRMACO

Estudios fase I

En el estudio en fase I en monoterapia (Protocolo 20060101) (5) se testaron 8 niveles de dosis de iniparib comprendidos entre 0,5 mg/kg y 8 mg/kg administrados por vía intravenosa dos veces a la semana, sin que se identificaran toxicidades limitantes de dosis. Los acontecimientos adversos más frecuentes independientemente de la relación con el fármaco del estudio fueron los trastornos gastrointestinales, trastornos generales y sanguíneos/linfáticos. La dosis escogida al término del estudio, como dosis estándar para proseguir con el desarrollo del fármaco fue de 5,6 mg/kg dos veces a la semana, dos semanas seguidas cada 21 días. Se ha realizado además un estudio fase IB (Protocolo 20060102) para evaluar la seguridad de la combinación de iniparib con diferentes regímenes de quimioterapia (topotecan, gemcitabina, temozolamida y carboplatino asociado a paclitaxel). Los datos de seguridad sugieren que iniparib no provocará toxicidades significativas ni potenciará toxicidades en combinación con el esquema de quimioterapia de referencia. Actualmente, hay varios ensayos clínicos fase 2 están evaluando la dosis única semanal de 11,2 mg/kg días 1 y 8 en ciclos de 21 días para intentar conseguir una posología con administración semanal.

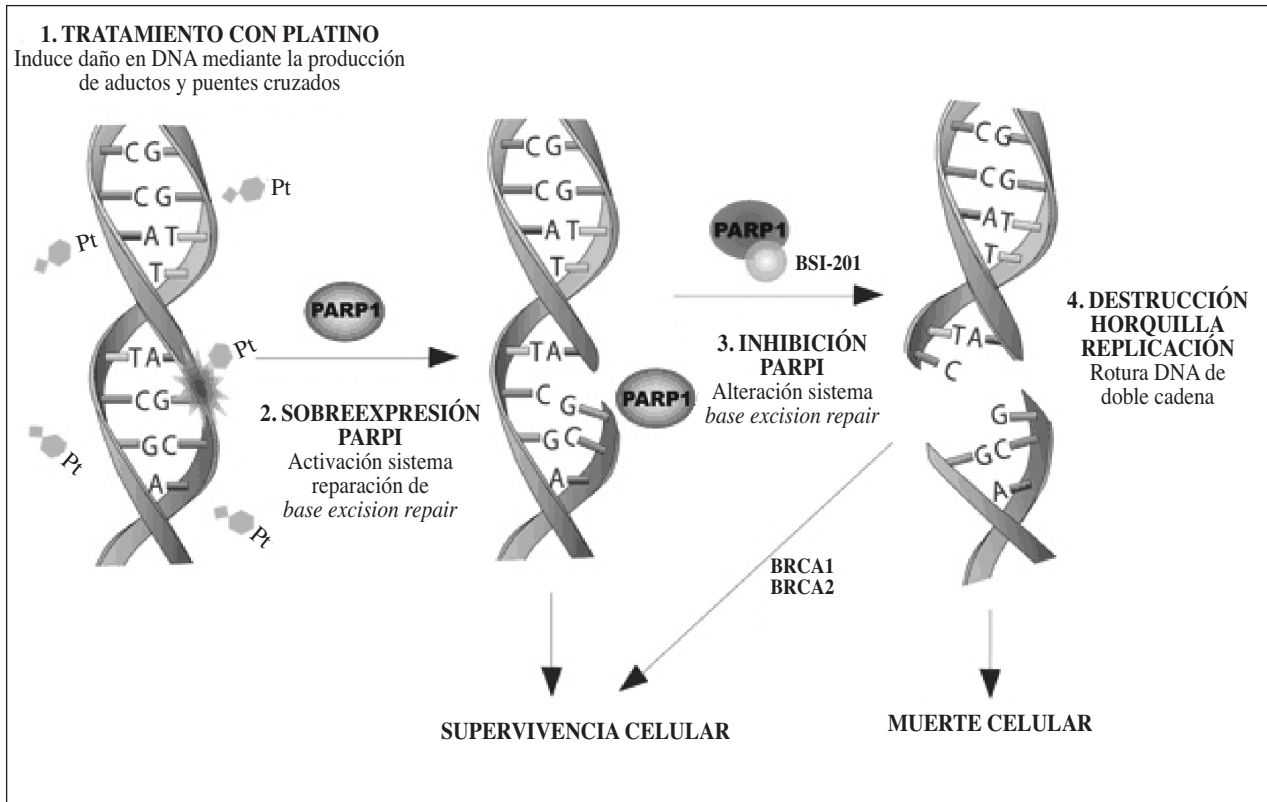


Fig. 1. Mecanismo de acción del PARP1, y los efectos de su inhibición, en curso de terapia antineoplásica, (adaptado de <http://www.biparsciences.com/000010.html>; <http://www.biparsciences.com/> 2010; acceso 31 diciembre 2010).

ENSAYOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁTICO

Se ha postulado que los tumores triple negativos (aquellos sin expresión de receptores hormonales ni HER-2) comparten características moleculares y patológicas con los cánceres de mama relacionados con BRCA1, o fenotipo "BRCAness", por lo que son especialmente sensibles a la inhibición de PARP. El desarrollo específico de iniparib en este contexto se inició con un ensayo clínico fase 2 multicéntrico y randomizado (protocolo 20070102), en pacientes afectados de cáncer de mama triple negativo metastásico que habían recibido hasta 2 líneas de tratamiento previas. Se reclutaron 120 pacientes que se randomizaron a recibir carboplatino a AUC: 2 días 1, 8/21 y gemcitabina a 1.000 mg/m² días 1, 8/21 con o sin BSI 201 a dosis de 5,6 mg/kg días 1, 4, 8, 11 de cada 21 siendo el objetivo primario la tasa de beneficio clínico. Los resultados han sido comunicados en SABCs 2009, ASCO 2010 y ESMO 2010 (6), demostrando que la supervivencia global mediana de las mujeres tratadas con iniparib en combinación con los agentes quimioterápicos gemcitabina y carboplatino fue de 12,3 meses, frente a 7,7 meses en mujeres tratadas únicamente con quimioterapia. Dicho resultado se reflejó en una reducción del 43% del riesgo de mortalidad (HR = 0,57). La supervivencia mediana libre de enfermedad, en el grupo que recibió iniparib, fue de 5,9 meses frente a 3,6 meses, en el grupo de quimioterapia

(HR = 0,59). Por otro lado, el 55,7% de las pacientes del grupo que recibió iniparib obtuvieron un beneficio clínico determinado por la respuesta total o parcial, o bien, por una estabilización de la enfermedad de, comparado con el 33,9 % de las pacientes del grupo de quimioterapia. No se observó ninguna diferencia significativa en cuanto a reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas graves (de grado 3 y 4) más frecuentes consistieron en neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga y leucopenia.

Posteriormente se ha desarrollado un estudio fase 2 multicéntrico y randomizado (protocolo TCD11418) en pacientes afectas de cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido dos o menos líneas de tratamiento previas. En este estudio las pacientes reciben carboplatino y gemcitabina según las dosis señaladas previamente y se aleatoriza a recibir iniparib a dosis de 5,6 mg/kg los días 1, 4, 8, 11 de cada 21 o BSI 201 a dosis de 11,2 mg/kg semanal los días 1 y 8/21. El estudio ha completado reclutamiento en diciembre de 2010.

También se ha completado el reclutamiento del ensayo clínico fase 3 randomizado de registro en carcinoma de mama triple negativo de la combinación de carboplatino-gemcitabina aleatorizado a recibir o no iniparib a dosis de 5,6 mg/kg los días 1, 4, 8 y 11. El objetivo primario es supervivencia libre de progresión y supervivencia global y el objetivo secundario es la tasa de respuesta.

—Programa de uso expandido de la FDA. Ante la positividad del estudio fase 2 y el ritmo de reclutamiento del estudio fase 3 la FDA aceptó la revisión acelerada del dossier del iniparib y aprobó un protocolo de uso expandido del iniparib en mayo del 2010 para pacientes afectas de carcinoma de mama triple negativo con las mismas características y esquema de tratamiento del brazo experimental del fase 3.

—Ensayos clínicos en cáncer de mama triple negativo neoadyuvante. Dados los resultados obtenidos en cáncer de mama triple negativo metastásico se ha decidido trasladar los estudios al contexto neoadyuvante. En este momento existen dos ensayos clínicos fase 2 en este contexto uno que estudia la combinación de carboplatino-gemcitabina con BSI201 y otro que estudia la combinación con paclitaxel.

El primero es un estudio de un solo brazo donde se administra carboplatino-gemcitabina a las dosis de la enfermedad metastásica con BSI 201 a dosis de 5,6 mg/kg día 1, 4, 8, 11 de cada 21 a pacientes con neoplasias de mama triple negativo estadios I-IIIa. El objetivo principal la determinación de la tasa de respuestas completas patológicas alcanzadas.

El segundo ensayo es un fase 2 (protocolo TCD1419-SOLTINEOPARP), de tres brazos que randomiza a los pacientes a recibir paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m² combinado o no con BSI201 5,6 mg/kg días 1, 4, 8, 11/21 o con BSI201 11,2 mg/kg semanal. Su objetivo es determinar la tasa de respuesta patológica completa

CARCINOMA OVÁRICO AVANZADO, TROMPA DE FALOPIO AVANZADO Y TUMORES PRIMARIOS PERITONEALES

La relevancia en tumores ováricos de estirpe epitelial de las alteraciones tanto en el sistema de BER y de recombinación homóloga ha llevado a desarrollar el iniparib en esta patología. Sabemos que existe una importante sobreexpresión de PARP 1 en estos tumores, y también sabemos que entre el 5 y el 13% de los tumores ováricos se asocian a mutaciones germinales del BRCA 1/27 además, también sabemos que si buscamos mutaciones somáticas este porcentaje puede ascender hasta el 23% (8) A esto hay que sumarle que un porcentaje elevado de tumores ováricos con normal expresión de BRCA presentan modificaciones epigenéticas que acaban desencadenando una pérdida de función proteica (9), habiéndose correlacionado la actividad de BRCA con la sensibilidad a platinos.

El desarrollo de iniparib en cáncer de ovario se ha desarrollado en tres contextos, el primero en enfermedad platino sensible mediante un ensayo de un solo brazo en pacientes que habían recibido una línea previa de quimioterapia. El esquema de tratamiento es carboplatino AUC6 + gemcitabina 1.250 mg/m² + BSI 5,6 mg/kg días 1, 4, 8, 11/21. El objetivo primario es la tasa de respuestas. Actualmente está en periodo de reclutamiento

En segundo lugar en enfermedad platino-resistente mediante un ensayo clínico también fase 2 con el mismo diseño y tratamiento que el anterior.

El tercero, ligeramente diferente, es exclusivamente para pacientes BRCA 1/2 mutados en progresión a múltiples líneas. El estudio consta de un solo brazo: BSI 201 5,6 mg/kg días 1, 4, 8, 11/21. El objetivo primario es tasa de respuesta, ya finalizado el reclutamiento y está pendiente de comunicar resultados.

CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO

El desarrollo de iniparib en carcinoma pulmonar no se basa tanto en la búsqueda de la letalidad sintética en un tumor con una baja tasa de alteraciones de BRCA 1/2 (10), si no al intento de “quimipotenciación” mediante la inhibición del PARP1 como una de los mecanismos principales reparadores del daño celular por platinos.

De esta manera se ha llevado a cabo un ensayo clínico fase 2 randomizado para pacientes afectos de carcinoma de pulmón no microcítico metastásico en 1ª línea. Dicho estudio cuenta con 2 brazos de tratamiento el control formado por cisplatino 75 mg/m² día 1/21 y gemcitabina 1250 mg/m² día 1,8/21 y el experimental que además añade BSI 201 5,6 mg/kg días 1, 4, 8, 11/21. El estudio completó el reclutamiento y se esperan resultados próximamente de tasa de respuestas y tiempo a la progresión.

Posteriormente con los datos del estudio anterior se ha desarrollado el estudio ECLIPSE un ensayo clínico fase 3 para pacientes afectos de carcinoma escamoso de pulmón metastásico en primera línea de tratamiento, que randomiza los pacientes a carboplatino-gemcitabina con o sin BSI 201 a dosis de 5,6 mg/kg días 1,4,8, 11/21. Actualmente está en proceso de reclutamiento de los 825 pacientes que prevé incluir y se esperan resultados hacia julio del 2012. El objetivo primario es la supervivencia global, y el objetivo secundario la supervivencia libre de progresión.

OTRAS LÍNEAS DE DESARROLLO DE INIPARIB

También se está testando la efectividad de iniparib en carcinosarcoma endometrial, donde hay un ensayo clínico fase 2 de un solo brazo para estadios III y IV en combinación con carboplatino y paclitaxel del cual se esperan resultados a principios del 2011. En glioblastoma multiforme, también se está realizando un ensayo fase 1-2 en combinación con radioterapia y temozolamida que tiene previsto reclutar 100 pacientes esperándose los primeros datos hacia diciembre del 2011.

AFLIBERCEPT

INTRODUCCIÓN

Aflibercept, también conocido como AVE0005 o “VEGF Trap” es una proteína recombinante que fusiona una parte del dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1 (VEGFR-1),

con otra parte del dominio extracelular de VEGFR-2 junto con el dominio constante de la inmunoglobulina humana G1. Dada esta estructura el aflibercept se une al factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) y al placentar growth factor (PlGF) secuestrándolo y no permitiéndole unirse a los correspondientes receptores (11).

Ensayos fase 1

El ensayo fase 1 de aflibercept en monoterapia en administración intravenosa incluyó a 47 pacientes y se exploraron dosis desde 0,3 mg/kg a 7 mg/kg cada dos semanas. Entre las toxicidades limitantes de dosis constituyeron un caso de ulceración rectal y proteinuria en la dosis de 7,0 mg/kg. Como toxicidad relevante de clase, se produjo hipertensión en 36 de los 47 pacientes incluidos. Finalmente, basándose en los datos farmacodinámicos y de seguridad, la dosis recomendada para fase 2 fue 4 mg/kg cada dos semanas (11).

Se objetivaron tres respuestas parciales, una en un paciente con timoma y otra en dos pacientes con cáncer de ovario. Además se objetivó una respuesta no confirmada por RECIST en otra paciente con cáncer de ovario y mejoría clínica de la ascitis. Por último, en dos pacientes con carcinoma renal, se alcanzaron respuestas mantenidas de más de un año (11).

También se realizó otro estudio fase I de que valoraba la administración subcutánea de aflibercept (12) con la intención de mejorar la tolerabilidad del fármaco. No se alcanzó una toxicidad limitante de dosis, dado que por limitaciones de la formulación subcutánea, la dosis máxima administrada fue 1.600 µg/kg/semana. La principal toxicidad fue proteinuria (37%), astenia (32%) y reacciones en el punto de administración (18%). Sólo 13% de los pacientes presentaron hipertensión.

En cuanto a respuestas, de los 38 pacientes incluidos, 18 pacientes alcanzaron una respuesta mantenida más de 10 semanas y dos de ellos la mantuvieron durante más de un año (12).

Posteriormente se realizaron estudios fase I de combinación de aflibercept con diversos regímenes quimioterápicos como FOLFOX (13), irinotecan-fluoruracilo-leucovorin (14), gemcitabina (15), docetaxel (16), cisplatino docetaxel (17), cisplatino pemetrexed (18), topotecan y R-CHOP (19).

Ensayos fase 2

El primer estudio comunicado fue el estudio en monoterapia en adenocarcinoma de pulmón. En ASCO 2007 (20) se presentaron los datos de los primeros 33 pacientes, de los cuales dos habían presentado respuesta parcial. Remarcaban la ausencia de hemoptisis relevante y como principales eventos grado 3-4 destacaban disnea (15%), hipertensión (9%) y astenia (2%). Dichos resultados alentaron la realización de estudios en combinación con quimioterapia en esta patología.

Otro de las patologías de interés prioritario en el desarrollo inicial de aflibercept ha sido cáncer de ovario. En el estudio de monoterapia en pacientes con ascitis sintomática comunicado en ASCO 2008 (21) se objetivaba un aumento en el tiempo entre paracentesis. Los principales eventos grado 3-4 encajaban con los esperados con dicha patología de base: oclusión intestinal, astenia y vómitos.

De los estudios inicialmente presentados, también destaca el estudio fase 2 de aflibercept en monoterapia en cáncer de colon (22) que mostraba una discreta actividad. En la cohorte de pacientes que no habían recibido bevacizumab previamente la tasa de control local (respuesta parcial y estabilización durante más de 16 semanas) era de 29% y en la cohorte de 27 pacientes que habían realizado bevacizumab destacaba que un paciente con respuesta parcial y siete pacientes con estabilización de la enfermedad más de 4 meses. El perfil de toxicidad es similar al evaluado en fase I siendo las toxicidades más frecuentes astenia, hipertensión y proteinuria. Estos datos han alentado el desarrollo de aflibercept en cáncer de colon.

Actualmente hay un estudio fase 2 en primera línea de cáncer de colon metastásico (AFFIRM) que analiza la adición de aflibercept a FOLFOX y cuyos resultados se esperan en la segunda mitad de 2011.

En los dos últimos años se han presentado los datos iniciales de los estudios fase 2 en melanoma ocular, glioblastoma, sarcomas ginecológicos y carcinoma de tiroides.

Ensayos fase 3

Actualmente hay tres estudios fase 3 que han completado reclutamiento y que se espera disponer de resultado en los próximos años.

En primer lugar, el estudio VITAL, en carcinoma de pulmón no microcítico que estudia el papel de la adición de aflibercept a docetaxel en segunda línea aleatorizando a los pacientes a recibir aflibercept o placebo. El reclutamiento se ha completado y se esperan resultados en la primera mitad de 2011.

El estudio VENICE estudia el papel de la adición de aflibercept a docetaxel y predinisona en primera línea en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario metastásico. Se ha completado el reclutamiento. Se espera tener el resultado del análisis interino a mediados de 2011.

Por último el estudio VELOUR estudia la adición de aflibercept a FOLFIRI en pacientes con cáncer de colon metastásico en segunda línea de tratamiento. El reclutamiento se ha completado y tras el análisis interino realizado por un comité independiente comunicado en septiembre de este año, el estudio continuará según previsto. Se prevé disponer de los datos definitivos para la segunda mitad de 2011.

Un cuarto estudio, VANILLA, que estudiaba el efecto de la adición de aflibercept a gemcitabina en primera línea de cáncer de páncreas, fue discontinuado en septiembre de 2009 tras el análisis interino del Comité

Independiente al mostrar ausencia de aumento de supervivencia estadísticamente significativo en la rama de aflibercept-gemcitabina con respecto a gemcitabina-pla-cebo.

INHIBIDORES PI3K: XL765 Y XL147

XL765 y XL147 son inhibidores de fosfoinositol 3 kinasa (PI3K) inicialmente desarrollados por la empresa biotecnológica Exelixis y cuyo desarrollo actual está siendo realizado por ambas compañías en conjunto.

La familia de PI3K son cinasas de lípidos que tienen un papel clave en múltiples procesos celulares como supervivencia celular, proliferación y diferenciación. Estas proteínas transducen señales que reciben de receptores tirosina-cinasa y receptores acoplados a proteínas G generando fosfolípidos que actuarán como mensajeros intracelulares activando AKT y otros efectores (23). PI3K tiene cuatro isoformas: α , β , γ y δ . Algunos inhibidores de PI3K inhiben las cuatro isoformas, aunque con distinta afinidad y otros son selectivos para una isoforma.

XL765 es un inhibidor dual de las cuatro isoformas de PI3K y de las dos isoformas de mTOR, mientras XL147 es un inhibidor de las cuatro isoformas de PI3K.

XL765

El estudio fase 1 de XL765 en monoterapia en tumores sólidos (XL765-001) (24) presentado en ASCO 2010 mostró estabilizaciones prolongada (más de 16 semanas) en 12 de los 83 pacientes evaluados, de los cuales las histologías más frecuentes eran 2 sarcomas, 3 carcinomas renales y 3 carcinomas colorrectales. Además destaca una respuesta clínica de corta duración en una paciente con cáncer de mama con mutación de AKT.

Como toxicidades relevantes, la elevación de transaminasas constituyó la toxicidad limitante de dosis en la cohorte de administración dos veces al día, mientras que este efecto secundario disminuyó de manera importante en la administración única diaria. Aunque la vida media del fármaco es de 6-7 horas, con la administración diaria se objetivó una adecuada inhibición de la vía de PI3K a las 24 horas de la administración del fármaco y además inhibición de pERK (efecto también observado con XL147). Las dosis finales recomendadas eran 50 mg/12 h ó 90 mg/24 h que presentaban equivalencia en los parámetros farmacocinéticos y en los estudios farmacodinámicos.

Globalmente, el fármaco presentó una buena tolerancia, siendo los principales efectos secundarios náusea, diarrea, anorexia y elevación de transaminasas grados 1 y 2. La elevación de la glucemia no constituyó una toxicidad relevante (25). Esto difiere de lo evidenciado con inhibidores de mTOR u otros inhibidores de PI3K en los que la hiperglucemia es un efecto secundario frecuente y constituye un marcador farmacodinámico. Probablemente la inhibición global de PI3K y mTOR de

este fármaco inhiba los mecanismos de retroalimentación que producirían hiperglucemia de rebote, dado que sí se objetivó una elevación de insulina proporcional a la dosis de XL765, constituyendo un marcador farmacodinámico. La ausencia de elevaciones relevantes de glucosa, permitiría en un futuro ampliar el desarrollo del fármaco en pacientes diabéticos bien controlados, población que previamente se había excluido en el desarrollo de los fármacos de esta familia.

También en ASCO 2010 se presentaron los datos del estudio en combinación con erlotinib y con temozolomida.

En el estudio en monoterapia con erlotinib (26) se habían incluido 32 pacientes y se había realizado escalada de dosis tanto en el régimen dos veces al día como en el de una dosis diaria, no habiéndose alcanzado la dosis máxima tolerada. Al perfil de toxicidad observado en el estudio en monoterapia se añade el rash. En cuanto al análisis de actividad, cuatro pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón presentaron estabilización durante más de 16 semanas, destacando que tres de ellos habían progresado previamente a erlotinib.

En el estudio en combinación con temozolomida en pacientes afectados de glioblastoma (27) que habían completado quimio-radioterapia se habían incluido 22 pacientes y no se había definido la máxima dosis tolerada. Destaca que un paciente con mutación de PTEN, amplificación de EGFR y metilación del promotor de MGMT continuaba tratamiento tras 62 semanas.

XL147

XL147 es un inhibidor puro de las cuatro isoformas de PI3K. En el estudio en monoterapia se estudiaron dos esquemas de administración: continuo una vez diario e intermitente (4 semanas de fármaco y 2 de descanso), también se están estudiando diferentes formulaciones de administración.

En ASCO 2010 se presentaron los datos de los 60 pacientes incluidos hasta aquel momento en el estudio fase 1 en monoterapia (28). La toxicidad limitante de dosis de este fármaco fue el rash y las reacciones de hipersensibilidad que hicieron que la dosis de 600 mg diaria se considerara la máxima dosis tolerada. Los eventos adversos más habituales en el estudio fue náusea, fatiga, diarrea y rash que presentaron del 26 al 20% de los pacientes. Aunque de ellos sólo la mitad fueron atribuidos al fármaco.

El fármaco tiene una vida media de 5 días. Desde dosis bajas se observaba en tejido no tumoral una adecuada inhibición de la vía de PI3K y además inhibición de pERK en la vía de MAPK. Estos datos se reprodujeron en biopsias tumorales pareadas.

En cuanto a la eficacia, 14 de los 75 pacientes evaluables presentaron estabilización mayor de 16 semanas y 4 pacientes durante más de 40 semanas. Destaca una respuesta parcial en un paciente con carcinoma no microcítico de pulmón que no presentaba mutación de PI3K y una reducción del 20% de las lesiones target en una paciente con carcinoma de vagina.

En ASCO 2010 también se presentaron los datos de XL147 en combinación con carboplatino-paclitaxel y con erlotinib.

En el estudio en combinación con erlotinib (29) se habían incluido 28 pacientes, habiéndose alcanzado la máxima dosis tolerada en 400 mg/24 h de XL147 y 150 mg/24 h de erlotinib. En aquel momento se estaba reclutando en una cohorte de expansión para carcinoma de pulmón no microcítico. En cuanto al análisis preliminar de eficacia, un paciente que no había recibido erlotinib previamente había alcanzado una respuesta parcial de más de 24 semanas de duración y 8 pacientes estabilización de la enfermedad durante más de 16 semanas (5 de ellos durante más de 24 semanas).

En el estudio de combinación con carboplatino-paclitaxel (30), la principal toxicidad limitante de dosis fue el rash. En cuanto a actividad, se alcanzó respuesta completa en un paciente con carcinoma de Merckel que previamente había realizado carboplatino-etopósido y que presentaba mutación de PTEN. Además se objetivaron cuatro respuestas parciales en un carcinoma escamoso de amígdala, un carcinoma escamoso de lengua, un adenocarcinoma de cérvix y un adenocarcinoma de esófago.

VÍAS DE DESARROLLO FUTURO

La evidencia de respuestas en pacientes con linfoma con el inhibidor de la isoforma delta de Calistoga CA-101 (31), ha alentado la realización de una fase de expansión de los estudios en monoterapia de ambos compuestos, que están actualmente en curso.

A los resultados obtenidos en pacientes con cáncer de mama con ambos compuestos, así como con compuestos contra esta vía de otras compañías, se suma la evidencia preclínica de la activación de la vía de PI3K como mecanismo de resistencia tanto tratamiento hormonal y a terapia antiHER2 en pacientes con cáncer de mama. Esto ha llevado al diseño de estudios de combinación de ambos compuestos con el inhibidor de la aromataasa letrozol (estudio XL147-202) y con trastuzumab y paclitaxel+trastuzumab (estudio XL147-203). Ambos estudios están actualmente en curso.

INHIBIDOR HER3

El MM-121 es un anticuerpo monoclonal Ig G2 completamente humano, que se une de manera específica a Erb B3, desarrollado inicialmente por Merrimack Pharma con la colaboración de Sanofi-Aventis en fases posteriores para el desarrollo clínico.

BIOLOGÍA DE ERB B3

Existen cuatro receptores dentro del grupo Human Epithelial Growth Factor Receptor: Her 1, 2, 3 y 4. La activación de los mismos, mediante la unión a alguno de

los más de 11 ligandos conocidos, desencadena entre otras respuestas, la activación de dos vías que sabemos preponderantes en el proceso de carcinogénesis, la vía de ERK y la vía AKT-mTOR (31-33).

La principal característica de esta familia de receptores radica en que para ser activos necesitan dimerizar con otra proteína de la misma familia, ya sea formando homo o heterodímeros (33,34). Ejemplo de su necesidad de dimerizar son hechos como que a HER 2 no se le conoce ligando alguno, pero que es capaz de desencadenar una amplia cascada de acontecimientos intracelulares o que HER 3 carezca de dominio cinasa intracelular (35). También sabemos que las diferentes composiciones de los diversos homo o heterodímeros generados dependen del ligando que desencadene la activación y que, a su vez, dependiendo del homo o heterodímero formado, se desencadena una diferente respuesta intracelular (36-38).

De esta manera se ha visto que, cuando el dímero formado, tras la activación de un receptor de la familia HER, incluye a HER 3, se desencadena en mayor medida la fosforilación de AKT y que, por el contrario su inhibición disminuye en gran medida los niveles de pAKT en respuesta a la estimulación de los receptores de la familia EGF mediante sus ligandos fisiológicos. AKT es responsable de fenómenos de proliferación, migración y supervivencia celular que pueden derivar en la carcinogénesis (39).

También sabemos que la disregulación de HER 3 mediante su sobreexpresión, activación constitutiva o la sobreexpresión de sus ligandos, puede desencadenar resistencia a varios agentes antineoplásicos como los inhibidores de HER 1 Y HER 2 (40), por lo que la inhibición específica de HER 3 puede ser un interesante abordaje terapéutico antitumoral.

ESTADO DEL DESARROLLO DEL FÁRMACO

En la investigación preclínica, existen sólidas evidencias sobre la actividad del fármaco en diferentes líneas celulares tumorales y en xenoinjertos de cáncer de mama receptores estrogénicos positivos/HER2 negativo y triple negativo, tanto en monoterapia como en combinación con agentes como el paclitaxel o el tamoxifeno (41). También ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de cáncer de pulmón (42), ovario, carcinoma de células renales, pancreático y próstata.

En cuanto a la investigación clínica existen cuatro ensayos con MM 121 en diferentes grados de desarrollo. El primero que se inició fue un ensayo clínico fase I en monoterapia en tumores sólidos refractarios con el objetivo de identificar la dosis recomendada de MM 121, determinar las toxicidades y obtener datos farmacocinéticos. Posteriormente se inició, basándose en los datos preclínicos de los diferentes espectros de efectividad obtenidos, otro ensayo clínico fase I, esta vez en combinación con paclitaxel, en pacientes con tumores ováricos o de trompa de Falopio avanzados, así como tumores primarios peritoneales, carcinoma de endometrio o tumores de mama HER 2 negativo. Este último

con el objetivo de determinar la dosis óptima de MM 121 en asociación a paclitaxel.

También se ha iniciado un ensayo clínico fase 1-2 en combinación con erlotinib en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico, dirigido a saber, en un primer término, la dosis óptima de MM 121 en combinación con erlotinib y, posteriormente, su efectividad.

Por último se encuentra en marcha un ensayo clínico fase 2 randomizado de 2 brazos que pretende comparar la efectividad de la combinación MM 121, exemestano con la del exemestano en monoterapia. Este ensayo está dirigido a mujeres postmenopáusicas afectas de tumores mamarios receptores estrogénicos positivos, HER2 negativos, localmente avanzados o metastásicos.

El MM 121, se encuentra aún en una fase inicial del su desarrollo clínico, el resultado de los estudios actualmente en marcha y los resultados de los estudios preclínicos, marcarán su posterior desarrollo

AGRADECIMIENTOS

J. Balmaña, J. Carles, J. M. del Campo, E. Felip, P. Gómez, P. Martínez, J. Rodón y C. Saura.

BIBLIOGRAFÍA

- El-Khamisy SF, Masutani M, Suzuki H, et al. A requirement for PARP-1 for the assembly or stability of XRCC1 nuclear foci at sites of oxidative DNA damage. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 5526-33.
- Schultz N, Lopez E, Saleh-Gohari N, et al. "Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) has a controlling role in homologous recombination". *Nucleic Acids Res* 2003; 31(17): 4959-64.
- Godon C, Cordelières FP, Biard D, et al. "PARP inhibition versus PARP-1 silencing: different outcomes in terms of single-strand break repair and radiation susceptibility". *Nucleic Acids Res* 2008; 36(13): 4454-64.
- Virag L, Szabo C, et al. The therapeutic potential of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. *Pharm Rev* 2002; 54: 375-429.
- Kopetz S, Mita M, Mok I, et al. First in human phase I study of BSI-201, a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in subjects with advanced solid tumors. *Clin Oncol* 2008; 26: suppl; abstr 3577.
- O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Final efficacy and safety results of a randomized phase II study of the PARP inhibitor iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer (TNBC) *Annals of Oncology* 2010; 21 Supplement 8: viii1-viii.
- Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin. Cancer Res* 2004; 10(7): 2473-81.
- Hennessey BT, Timms KM, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 1; 28(22): 3570-6.
- Chan KY, Ozcelik H, Cheung AN, et al. Epigenetic factors controlling the BRCA1 and BRCA2 genes in sporadic ovarian cancer. *Cancer Res* 2002; 62(14): 4151-6.
- Taron M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum. Mol. Genet* 2004; 13(20): 2443-9.
- Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, et al. Phase I Study of Intravenous Vascular Endothelial Growth Factor Trap, Aflibercept, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 207-14.
- Tew WP, Gordon M, Murren J, et al. Phase I Study of Aflibercept Administered Subcutaneously to Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research* 2010; 16: 358-66.
- Limentani S, Just R, Purdham A, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF trap) plus FOLFOX4 in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl; abstr 3556.
- Rixe O, Verslype C, Khayat D, et al. A phase I dose escalation (DE) and pharmacokinetics (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in patients with advanced solid tumors (STs). *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl; abstr 3557.
- Patnaik A, Pipas M, Rosen L, et al. A Phase I Dose Escalation and Pharmacokinetic (Pk) Study of Intravenous (iv) Aflibercept (Vegf Trap) Plus Weekly Gemcitabine (Gem) in Patients (Pts) with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl; abstr 3558.
- Isambert N, Freyer G, Zanetta S, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF trap) plus docetaxel (D) in patients (pts) with advanced solid tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl; abstr 3599.
- Freyer G, Fumoleau P, You B, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus docetaxel (D) and cisplatin (C) in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl abstr 14539.
- Townsley C, Siu L, San Pedro-Salcedo M, et al. A phase I study of aflibercept, pemetrexed (P), and cisplatin (C) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: suppl abstr 2536.
- Kuhnowski F, Thieblemont C, Jardin F, et al. A phase I study of IV aflibercept (Afl) in combination with R-CHOP in untreated patients (pts) with B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl abstr 8010.
- Massarelli E, Miller V, Leigh N, et al. A multicenter, phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap (Aflibercept) in platinum- and erlotinib-resistant adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2010; 5(7): 1054-9.
- Colombo N, Mangili G, Mammoliti S, et al. Aflibercept (VEGF Trap) for advanced epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts) with symptomatic malignant ascites: Preliminary results of a pilot study. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl abstr 14598.
- Tang P, Cohen S, Bjarnason G, et al. Phase II trial of aflibercept (VEGF Trap) in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): A PMH phase II consortium trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: suppl abstr 4027.
- Liu P, Cheng H, Roberts T, et al. Targeting the Phosphoinositide 3-Kinase Pathway in Cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 627-44.
- Brana I, LoRusso P, Baselga J, et al. A phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics of XL765 (SAR245409), a PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor administered orally to patients (pts) with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl abstr 3030.
- LoRusso P, Markman B, Taberero J, et al. A phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics of XL765, a PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor administered orally to patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s, suppl; abstr 3502.
- Cohen R, Janne P, Engelman J, et al. A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor XL765 (SAR245409) in combination with erlotinib (E) in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl; abstr 3015.
- Nghiemphu P, Omuro A, Cloughesy T, et al. A phase I safety and pharmacokinetic study of XL765 (SAR245409), a novel PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor, in combination with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl; abstr 3085.
- Edelman G, Bedell C, Shapiro G, et al. Phase I dose-escalation study of XL147 (SAR245408), a PI3K inhibitor administered orally to patients (pts) with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl; abstr 3004.

29. Moldovan C, Soria J, LoRusso P, et al. A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of the PI3K inhibitor XL147 (SAR245408) in combination with erlotinib in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, suppl; abstr 3070.
30. Flinn IW, Byrd JC, Furman RR, et al. Evidence of Clinical Activity in a Phase 1 Study of CAL-101, An Oral P110 {Delta} Isoform-Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies. *Blood ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009; 114: 922.
31. Hynes NE, et al. Targeting ERBB receptors in cancer. *Recent Results. Cancer Res* 2007; 172: 45-57.
32. Holbro T, Civenni G, Hynes NE et al. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp. Cell Res* 2003; 284: 99-110.
33. Britsch S, Li L, Kirchhoff S, et al. The ErbB2 and ErbB3 receptors and their ligand, neuregulin-1, are essential for development of the sympathetic nervous system. *Genes Dev.* 1998; 12: 1825-36.
34. Yarden Y, et al. The EGFR family and its ligands in human cancer: Signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 Suppl 4, S3-S8,.
35. Citri A, Skaria KB, Yarden Y, et al. The deaf and the dumb: The biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell Res* 2003; 284: 54-65.
36. Citri A, Yarden Y, et al. EGF-ERBB signalling: Towards the systems level. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2006; 7: 505-16.
37. Yarden Y, Sliwkowski MX, et al. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
38. Schoeberl B, Pace E, et al. Therapeutically Targeting ErbB3: A Key Node in Ligand-Induced Activation of the ErbB Receptor-PI3K Axis. *Sci. Signal.* 2, ra31, 2009.
39. Staal S, Hartley J, Rowe W. Isolation of transforming murine leukemia viruses from mice with a high incidence of spontaneous lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74(7): 3065-7.
40. Schoeberl B, Anthony C, et al. An ErbB3 Antibody, MM-121, Is Active in Cancers with Ligand-Dependent Activation *Cancer Res*; 70(6); 2485-94.
41. Nie L, Burenkova O, et al. Efficacy of MM-121 in ER+ and triple negative breast cancer studies AACR 2010.
42. Kalra A, Fulgham A, et al. MM-121 a first in class anti-ErbB3 antibody, shows efficacy in preclinical models of lung cancer: A potentially new treatment modality for human lung cancer, 13th World Conference on Lung Cancer.

Tratamiento de los sarcomas con inhibidores de M-TOR

X. GARCÍA DEL MURO SOLANS

Unidad Multidisciplinaria de Sarcomas y Servicio de Oncología Médica. ICO-H. Duran i Reynals. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Los sarcomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes que se caracterizan por su origen mesenquimal. Están constituidos por los sarcomas de partes blandas y los sarcomas óseos, y comprenden más de 50 subtipos histológicos diferentes. Su rareza y su complejidad clínica e histológica han dificultado con frecuencia el avance terapéutico frente a los sarcomas. Existe una necesidad de disponer de nuevas opciones terapéuticas, no sólo que incrementen en número de respuestas sino que también aumenten su duración y la de las estabilizaciones obtenidas.

La expresión aumentada de algunos elementos integrados en la vía molecular de PI3 kinasa-Akt-mammalian target of rapamycin (mTOR) ha sido observada en varios subtipos de sarcoma, y por ello, la interrupción de la señalización a través de esta vía está siendo investigada con gran interés como una opción prometedora en el tratamiento de los sarcomas. La activación de la vía de mTOR conduce a la resistencia a la apoptosis y al crecimiento y proliferación celular, y parece ser una de las vías oncogénicas primordiales en el cáncer que podría ser de gran importancia en sarcomas. De hecho, en ratones knockout la inactivación del gen supresor PTEN, que posee un papel crítico en la regulación de esta vía, se ha asociado al rápido desarrollo de leiomiomas (Hernando E. Nat Med 2007). En adición, la activación de esta vía se ha identificado como un hecho común en estudios de perfiles de expresión en sarcomas pleomórficos. Por otro lado, los inhibidores de mTOR poseen actividad antitumoral en modelos preclínicos de sarcoma (Zhu QS. Cancer Res 2008).

Recientemente, se han comunicado los resultados preliminares de algunos estudios con inhibidores de mTOR en sarcomas. En un estudio fase II con AP23573 (ridaforolimus) se incluyeron 212 enfermos con sarcomas de partes blandas y óseos, previamente tratados con quimioterapia convencional. Un 29% de pacientes experimentaron respuesta objetiva o estabilización, que en muchos casos fue superior a 6 meses (Chawla SP. ASCO 2006). También han sido comunicadas respuestas aisladas con rapamicina y con temsirolimus. Además, en una familia de tumores mesenquimales denominados pecomas (*perivascular epithelioid cell tumors*) se ha observado una activación de la vía de señales de mTOR debido a la pérdida del complejo supresor tumoral TSC1/TSC2. El tratamiento con rapamicina ha producido respuestas clínicas en tres pacientes (Wagner AJ. J Clin Oncol 2010).

En la actualidad, se está realizando un gran estudio fase III randomizado de ridaforolimus frente a placebo en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con sarcoma de partes blandas y hueso que han respondido o permanecen estables tras tratamiento con quimioterapia (ensayo SUCCEED). El retrasar significativamente la progresión tumoral tras una respuesta favorable al tratamiento convencional supone una estrategia novedosa para aumentar el beneficio clínico de los pacientes, en el que los fármacos inhibidores de mTOR, provistos en general de un aceptable perfil de tolerancia, podrían desempeñar un papel importante.

Tratamiento de los tumores cerebrales

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.

TRATAMIENTO TRAS PRIMERA CIRUGÍA

En 2005 Stupp y cols. (1) 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 (2) 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).

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.

Además del tratamiento sistémico existen otras modalidades terapéuticas, como puede ser la implantación de obleas de CCNU en la cavidad quirúrgica tras resección del GBM. El estudio fase III más importante publicado con esta indicación es el de Westphal (3), en el que se objetiva un beneficio del tratamiento asociado a la radioterapia frente a la radiación como tratamiento único. Este trabajo demuestra que los pacientes que se benefician son aquellos en los cuales la enfermedad está localizada en un área no elocuente y se puede realizar una resección superior al 90% (esto engloba al 25% de los pacientes del estudio) (4). No existen estudios que comparen ambos tratamientos aleatorizadamente en el mismo grupo de pacientes. Tampoco existen estudios que relacionen la efectividad de dicho tratamiento respecto al estado del gen *MGMT*.

En cuanto a la seguridad del fármaco existe un aumento en lo que respecta a complicaciones locales como infecciones, crisis comiciales, etc. Otro aspecto a resaltar es el del seguimiento; de todos es conocida la complejidad del seguimiento de los pacientes con GBM; la incorporación de estas obleas incrementa dicha dificultad a la hora de diferenciar entre lo que puede ser una recidiva o necrosis (5).

En cuanto a la opción de combinar las obleas de BCNU con el tratamiento de TMZ y radioterapia (paso lógico a realizar tras conocer la eficacia de ambas formas de tratamiento), los escasos fase II que se han realizado no han conseguido demostrar un incremento de la supervivencia (6,7) por lo que, por ahora, no se considera estándar su uso.

No quisiera dejar pasar la ocasión de hacer algunos comentarios sobre dos aspectos que, aunque indepen-

dientes, 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.

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 (8).

Por último, en los próximos meses esperamos poder 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 nos aclarará 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.

La 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) (9,10) 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 (11). 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* (12).

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 un 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%) (13) 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% (14). 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).

NUEVOS TRATAMIENTOS EN GLIOBLASTOMAS

ANTIANGIOGÉNICOS

La vía de la angiogénesis es muy importante en el proceso de formación de los gliomas. Sabemos que las células de glioma secretan factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y que las células endoteliales tumorales expresan altos niveles de receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Unidos a estos factores, también podemos encontrar otros como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), las angiopoyetinas, y el factor de crecimiento/factores de dispersión (gonadotropina coriónica humana [HCG]/Short Form [SF] y factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]) (15). Al igual que en otros tumores, estos conocimientos han hecho que se desarrolle la investigación con fármacos antiangiogénicos en los GBM. Por problemas de espacio, nos centraremos en aquellos en los que más experiencia existe, y en los cuales el desarrollo va más adelantado: bevacizumab (Avastin®), cilengetide y AZD2171-cediranib (Recentin®).

—*Bevacizumab (Avastin®)*: un anticuerpo monoclonal humanizado de VEGF que inhibe la formación de vasos sanguíneos. Hasta la fecha se han realizado varios ensayos fase II en recaída; de ellos, quizá el más importante es el estudio BRAIN (16). 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/kg² 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.

—*Cilengitide*: un inhibidor de las integrinas de membrana ($\uparrow v \downarrow 3$ y $\uparrow v \downarrow 5$) que ha mostrado su actividad en combinación con el régimen de Stupp, aunque el beneficio se observó únicamente en pacientes metilados, y que actualmente está siendo evaluado en un ensayo fase III en primera línea en combinación con TMZ y radioterapia (17).

—*AZD2171-cediranib (Recentin®)*: se trata de un paninhibidor de VEGF (18). En el estudio realizado por Batchelor, et al., se analiza el impacto en cuanto a normalización vascular mediante el estudio con diversas secuencias de resonancia magnética nuclear, realizada los días -1, +1, +28, +56 y +112 del tratamiento, y lo intentan correlacionar con la expresión inmunohistoquímica de los factores inhibidos por AZD2171. Los resultados demuestran que la normalización vascular que se produce es rápida, prolongada y reversible. En este estudio preliminar, al disminuir el edema vasogénico peritumoral, mejoró la función neurológica de los pacientes, lo que permitió reducir o eliminar la administración de dexametasona condicionando una mejor tolerancia a la irradiación. En este mismo trabajo se objetivó una tasa de respuestas del 56% y una SLP a los 6 meses del 26%. Recentin® va a ser estudiado también en un ensayo fase III en primera línea.

OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS

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; este es el caso de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como erlotinib/ gefitinib (inhibidores EGFR) (19-21), temsirolimus (inhibidor de la vía *mammalian target of rapamycin* [mTOR]) (22-24) y tipifarnib (inhibidor de farnesil transferasa) (29), imatinib mesilato (inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR]), c-kit y Bcr-Abl) (25-28), 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 (29,30).

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2372-7.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5(2): 79-88.
- Whittle IR, Lyles S, Walker M. Gliadel therapy given for first resection of malignant glioma: a single centre study of the potential use of Gliadel. *Br J Neurosurg* 2003; 17(4): 352-4.
- Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, et al. Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patient management. *Cancer Invest* 2004; 22(1): 1-9.
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; 110(1): 156-62.
- McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009; 110(3): 583-8.
- Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1004-11.
- De Wit MC, De Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PA, Van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63(3): 535-7.
- Brandes MA, Stalpers L, Taal W, Sminia P, Van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 453-61.
- Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82(1): 81-3.
- Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2192-7.
- 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.
- 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.
- Proescholdt MA, Heiss JD, Walbridge S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) modulates vascular permeability and inflammation in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58(6): 613-27.
- 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].
- Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25(26): 4127-36.

18. Batchelor TT, Sorensen AG, Di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11(1): 83-95.
19. Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1268-74.
20. Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 133-42.
21. Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S, et al. Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2007; 96(7): 1047-51.
22. Chang SM, Wen P, Cloughesy T, et al. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23(4): 357-61.
23. Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI, et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3651-6.
24. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5294-304.
25. Desjardins A, Quinn JA, Vredenburgh JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate and hydroxyurea for recurrent grade III malignant gliomas. *J Neurooncol* 2007; 83(1): 53-60.
26. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res* 2006; 12(16): 4899-907.
27. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9359-68.
28. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1702-8.
29. Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(12): 880-7.
30. Vredenburgh, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4722-29.

Inmunoterapia en los melanomas

A. BERROCAL JAIME

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

El melanoma maligno se encuentra entre los tumores con mayor capacidad inmunogénica, de hecho la regresión espontánea de la tumoración se describe en un 3 a un 15% de los casos de melanoma de primario desconocido. Además se ha descrito la existencia de anticuerpos antitumorales específicos y una respuesta inmune citotóxica también específica contra el melanoma. Prueba de ello es el hallazgo de linfocitos T CD8 infiltrantes en algunos casos de melanoma que se han asociado a mejor pronóstico.

Este potencial inmunogénico puede ser aprovechado mediante 3 diferentes estrategias:

—Inmunoterapia inespecífica: por estimulación de las células efectoras endógenas mediante citoquinas o desbloqueando la regulación de los linfocitos T.

—Inmunoterapia específica: mediante vacunas.

—Transferencia de células sensibilizadas: selección ex-vivo y expansión de linfocitos T CD8 autologos con administración posterior.

Recientemente se han producido importantes avances en el tratamiento del melanoma mediante el bloqueo de su regulación. CTLA4 es la molécula que se ha considerado clave en esta regulación y actúa pasando el linfocito T activado a inactivo permitiendo el desarrollo de inmunotolerancia o el cese de la respuesta inmune una vez se ha producido. La identificación de este importante regulador ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales que bloquean esta molécula dando lugar a una permanente inmunoestimulación (Fig. 1).

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 que ha sido ensayado en melanoma con resultados satisfactorios. Los estudios iniciales de fase I utilizaron varias dosis demostrándose una relación con la dosis creciente y la aparición de toxicidad autoinmune aunque no se estableció claramente una toxicidad limitante de dosis. En estos estudios se incluyeron 139 pacientes y en el caso del melanoma se observaron respuestas en un 17% de los casos con supervivencias muy elevadas de 15,7 meses. Además se constató una eficacia en carcinoma prostático.

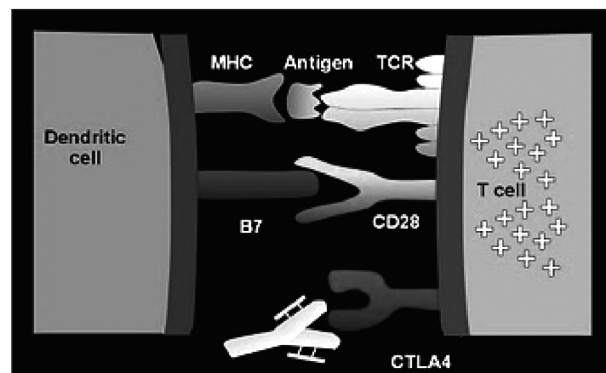


Fig. 1. Estimulación de la inmunidad por bloqueo de CTLA4.

En el año 2006 se dio comienzo al programa de estudios fase II en melanoma irreseccable estadios III y IV con intención de registro. Se realizaron 3 estudios 008 de monoterapia a 10 mg/kg en pacientes previamente tratados, el 007 con la misma dosis en pacientes tratados y no tratados que recibían o no bumesonida profiláctica y el 022 en pacientes previamente tratados que recibían 3 dosis distintas de fármaco. Todos estos esquemas llevaban tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas tras la fase de inducción. De forma global se incluyeron 487 pacientes con unas tasas de supervivencia al año y dos años del 36 y 17%.

La quimioterapia parece potenciar el efecto de ipilimumab y así en un estudio fase II randomizado inicial de combinación con 72 pacientes se observaron respuestas objetivas del 14,3% (95% CI, 4,8-30,3) con ipilimumab mas DTIC y del 5,4% (95% CI, 0,7-18,2) con ipilimumab solo. Las diferencias se trasladaron también a la supervivencia de forma que la global fue de 14,3 meses (95% CI, 10,2-18,8) y 11,4 meses (95% CI, 6,1-15,6) y las supervivencias a 12, 24 y 36 meses fueron de 62% vs 45%, 24% vs 21% y 20% vs 9% en ambos casos a favor de ipilimumab.

Con estos datos se diseñó un estudio fase III doble ciego en pacientes con melanoma irreseccable 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. Este ha sido el primer estudio que ha demostrado que se puede modificar la historia natural del melanoma metastásico.

Actualmente está en seguimiento otro estudio fase III en primera línea que exploraba la combinación de ipilimumab más DTIC frente a DTIC solo, aunque no disponemos de los resultados todo parece indicar por el seguimiento del estudio cercano a los tres años que este va a ser positivo y colocará al ipilimumab en primera línea del tratamiento del melanoma. También está en curso un estudio de adyuvancia en pacientes con estadios III de mal pronóstico que actualmente recluta enfermos.

Las respuestas al tratamiento con ipilimumab tiene características especiales dado que son mediadas por el sistema inmune habiéndose descrito hasta cuatro patrones diferentes de respuesta al tratamiento, respuesta convencional, respuesta en el volumen tumoral total con aparición de nuevas lesiones, estabilización prolongada con respuesta lenta posterior y respuesta tras progresión inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010; 37(5): 533-46.
3. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, Moschos SJ, Zarour HM, Butterfield LH, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3445-55.
4. Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol* 37(5); 430-9.
5. Grange JM, Krone B, Stanford JL. Immunotherapy for malignant melanoma--tracing Ariadne's thread through the labyrinth. *Eur J Cancer* 2009; 45(13): 2266-73.
6. Jandus C, Speiser D, Romero P. Recent advances and hurdles in melanoma immunotherapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22(6): 711-23.

Vinflunina, un nuevo estándar en el tratamiento del cáncer de urotelio

E. ESTEBAN, E. GUTIÉRREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. Oviedo

El carcinoma de vejiga se puede describir con diferentes tipos histológico siendo el más frecuente el denominado “células uroteliales o transicionales” (93%), seguido del de células escamosas (2%) y el adenocarcinoma (1%). En España, se diagnostican más de 10.000 pacientes nuevos al año, lo que supone 47 casos por cada 100.000 hombres y 8 por cada 100.000 mujeres. La mortalidad por ese tumor ha ido aumentando en nuestro país a un ritmo constante, con unas tasas de supervivencia a los 5 años del 69,2% en varones y 70,5% en mujeres, siendo la quinta y 17ª causa de muerte en ambos géneros, respectivamente. Todas esas cifras están situadas entre las más altas dentro de los países integrantes de la Unión Europea (1-5).

La incidencia del carcinoma de vejiga aumenta exponencialmente con la edad, con una mediana de 69 años para los hombres y 71 años para las mujeres, siendo un ejemplo adecuado de asociación entre edad avanzada y desarrollo de una neoplasia. Ello condiciona que sea habitual la asociación de co-morbilidades frecuentes en la edad geriátrica en los pacientes diagnosticados con este tumor (6).

En la enfermedad avanzada y en pacientes con un estado general y funcional orgánico óptimo, el tratamiento oncológico está basado en combinaciones de fármacos que incluyen al cisplatino, tales como M-VAC u otra menos tóxica y más sencilla de administración como cisplatino y gemcitabina, sin que se hayan encontrado diferencias significativas en los resultados de supervivencia (7).

Hasta la fecha, no existía ningún tratamiento registrado o considerado como estándar con nivel de evidencia 1 para los pacientes que progresaban a un tratamiento inicial de agentes citotóxicos basados en sales de platino. De esos pacientes, sólo una pequeña parte podía recibir una línea posterior de quimioterapia debido a su progresivo deterioro del estado general y orgánico, en especial la función renal.

La vinflunina es un nuevo agente antimicrotúbulo que ha mostrado una amplia actividad preclínica en

modelos experimentales. Además de esta potente acción antimicrotúbulo, se ha caracterizado bien su efecto antiangiogénico incluso a dosis subterapéuticas. Presenta una relación lineal dosis-exposición con una baja variabilidad interindividual (25%) e intra-paciente (8%). Muestra una unión moderada a las células sanguíneas con una fijación menor a las plaquetas (<5%). La fijación a las proteínas plasmáticas es de, aproximadamente, un 67%, siendo no saturable y afectando fundamentalmente a la albúmina del suero humano y a las lipoproteínas de alta densidad, no a las alfa-1 glucoproteínas (< 5%). La vinflunina se distribuye rápida y ampliamente a los tejidos debido a su gran volumen terminal de distribución de 2422 ± 676 L (aproximadamente, 35 L/kg). Su metabolismo es fundamentalmente hepático, con eliminación en 2/3 partes por heces y 1/3 parte por orina (14). La semivida de eliminación es de 40 horas y la de su metabolito activo, la 4-O-diacetilvinflunina, de 5 días (8-13).

La experiencia con vinflunina en pacientes con patología tumoral de células transicionales del tracto urológico comenzó con un ensayo clínico fase II incluyendo casos previamente tratados con platino y en el que se describieron resultados positivos que justificaron su posterior confirmación con un estudio comparativo (14).

El registro e indicación de la vinflunina en segunda línea de tratamiento se ha basado en los resultados de un ensayo clínico fase III, multinacional y abierto. En el mismo, se incluyeron 370 pacientes previamente tratados en primera línea a los que se asignaba de forma aleatoria y en una proporción 2: 1 a dos ramas. En la rama experimental, se administraba vinflunina a una dosis de 320 mg/m² el día primero de cada ciclo repetido cada 21 días, más el mejor tratamiento de soporte. En la rama de control, se administraba exclusivamente el mejor tratamiento de soporte (15).

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global y el resultado obtenido mostró como la vinflunina aporta un beneficio de casi tres meses en dicha varia-

ble (mediana de 6,9 meses frente a 4,3 meses en la rama de observación, $p=0,0403$).

Con respecto al resto de objetivos secundarios y citando el dossier de registro de las autoridades europeas, los resultados de eficacia han sido consistentes al analizarlos con ajuste por co-variables. Así, se ha descrito un beneficio en la rama de vinflunina en respuesta global (8,6% frente a 0%), control de la enfermedad (41,1% frente a 24,8%), mediana de duración del control de la enfermedad (5,7 meses frente a 4,2 meses) y mediana de supervivencia libre de progresión (3,0 meses frente a 1,5 meses), siendo en todos ellos, estadísticamente significativas las diferencias.

A su vez, en dicho trabajo se llevó a cabo un estudio de calidad de vida, sin encontrar un impacto negativo relacionado con la administración de vinflunina. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las dos ramas de acuerdo con la puntuación global del estado de salud EORTC QLQ-C30 ($p=0.66$). Sin embargo, en la semana 18 se registró un cambio positivo en la puntuación global del estado de salud en la rama de vinflunina, al contrario de la rama de sólo tratamiento sintomático, que fue negativo.

Por otra parte, se constató un mayor número de pacientes en el brazo control que requirieron en algún momento a lo largo del estudio, la administración de radioterapia paliativa (24% frente al 4% en la rama de vinflunina). Además, los pacientes tratados con vinflunina tuvieron un mayor tiempo libre al requerimiento de radiación. De ese modo, a los 6 meses sólo el 5% de los pacientes en la rama experimental con vinflunina recibieron radioterapia, frente al 26% en la rama control. A parte de la eficacia, la vinflunina ha demostrado su seguridad al no presentar ninguna toxicidad inesperada. Los acontecimientos adversos principales y más frecuentes fueron la neutropenia, anemia y el estreñimiento, siendo la primera de ellas la principal toxicidad limitante de dosis. El estreñimiento registrado fue reversible, de corta duración y no acumulativo, siendo fácil de evitar y resolver con la asociación de un laxante (15).

Los resultados del mencionado trabajo de registro han sido confirmados por un estudio fase II posterior llevado a cabo en UUEE (16). En el mismo, se incluyeron 151 pacientes que recibieron vinflunina en primera línea o como una segunda línea de la enfermedad metastática, permitiendo los criterios de selección la inclusión de situaciones con insuficiencia renal (41,1% de casos). En el mismo, se ha descrito una respuesta global del 14,6%, una mediana de duración de respuesta de 6 meses, mediana de supervivencia libre de progresión de 2,8 meses y supervivencia global de 8,2 meses. La actividad antitumoral quedó reflejada además en el alto porcentaje de control de la enfermedad (56,9% para toda la población tratada) en una población con un estadio avanzado y una situación desfavorable. Por añadidura, en dicho trabajo se constató como la eficacia en el subgrupo con insuficiencia renal (respuesta global del 13%) y en ancianos (respuesta global del 21%) era similar a lo observado en la población general (14,6%). Los autores concluyen resaltando la ausencia de toxicidad

renal por parte de la vinflunina, incluso en pacientes con deterioro de su función, siendo además segura y eficaz en pacientes con edad igual o superior a los 65 años (16).

En base al mencionado ensayo en fase III en el que se demuestra la eficacia de la vinflunina al reducir el riesgo de muerte en un 23% con un beneficio en supervivencia de casi tres meses y con un perfil de tolerabilidad aceptable y sin toxicidad acumulativa, la Comisión Europea otorgó la licencia de comercialización de Javlor® (vinflunina) con fecha 18 de septiembre de 2009 como tratamiento para el cáncer de urotelio que progresen a una primera línea de quimioterapia basada en platino. Desde entonces, la vinflunina ya ha sido incorporada como tratamiento estándar en esta situación en las guías de la European Society of Medical Oncology (17) y de la European Association of Urology (18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por cáncer en España, 1999. Centro Nacional de Epidemiología. <http://cne.isciii.es/cancer/>
2. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001, 10: 7-14
3. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare- 2 Study. IARC Scientific Publications nº 151. Lyon, 1999.
4. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon. IARC Press. 1999.
5. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer Mortality in Europe: Effects of Age, Cohort of Birth and Period of Death. *Eur J Cancer* 1998; 34(1): 118-141.
6. Lynch CF and Cohen MB (1995) Urinary system. *Cancer* 75: 316-329
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder Cancer V.2.2010. www.nccn.org
8. Pourroy B, Honoré S, Pasquier E, Bourgarel-Rey V, Kruczynski A, Briand C, Braguer D. Antiangiogenic concentrations of vinflunine increase the interphase microtubule dynamics and decrease the motility of endothelial cells. *Cancer Res* 2006; 66(6): 3256-63
9. Kruczynski A, Poli M, Dossi R, Chazottes E, Berrichon G, Ricome C, Giavazzi R, Hill BT, Taraboletti G. Anti-angiogenic, vascular-disrupting and anti-metastatic activities of vinflunine, the latest vinca alkaloid in clinical development. *Eur J Cancer* 2006; 42(16): 2821-32
10. Bennouna J, Campone M, Delord JP, Pinel MC. Vinflunine: a novel antitubulin agent in solid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(10): 1259-67.
11. Bree F, Blanchot G, Tillement JP, et al. In vitro distribution of [3H]-vinflunine in human blood. Binding to platelets and serum proteins. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 43: Abstract 1047, 2002.
12. Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6): 1625-32
13. Focan CN, Van Heugen JC, Kreutz F, et al. Vinflunine metabolism and disposition in cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 21: 124a - Abstract 495, 2002.
14. Culine S, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkov T, Lorenz J, Rolland F, Delgado FM, Longerey B, James N. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006; 94(10): 1395-401.
15. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best support-

- tive 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.
16. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, Smith DC, Ringuette S, de Wit E, Pautret V, George C. 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.
 17. Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v134-6.
 18. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. April 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Muscle%20Inv%20&%20Metastatic%20BC%202010.pdf>

Los nuevos antieméticos en oncología

J. DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Las náuseas y vómitos son dos de los efectos secundarios más frecuentes que pueden tener los pacientes que reciben tratamiento oncológico. Además, la emesis es un problema que genera gran ansiedad y miedo entre los enfermos y sus familias a la hora de instaurar la terapia antitumoral (1). Aunque muchos de los tratamientos empleados como la cirugía, la radioterapia o incluso algunas terapias biológicas pueden producir vómitos, es la quimioterapia la que tiene la mayor probabilidad de generar este tipo de efecto adverso. Dentro de los quimioterápicos, se pueden distinguir agentes que producen emesis con alta frecuencia como el cisplatino, agentes de moderada emesis como las antraciclinas o de baja emesis como los taxanos. Por otra parte, hay que considerar una serie de factores de riesgo relacionados con la presencia de vómitos relacionados con el paciente como son el género femenino, la edad joven o el hábito enólico.

Habitualmente se diferencian dos fases de desarrollo de las náuseas y vómitos tras la quimioterapia: la fase aguda, que ocurre las primeras 24 h desde la administración de la quimioterapia, y la fase retardada, que iría de las 24 a las 120 h después del inicio de la quimioterapia, respectivamente. La distinción de estas dos fases es importante porque es el reflejo de la fisiopatología de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Es precisamente este mejor conocimiento de los mecanismos que desencadenan el vómito lo que ha llevado a la creación de una terapia antiemética (2). Afortunadamente, en los últimos treinta años, se ha pasado de una ausencia completa de terapia antiemética, con la consiguiente mala tolerabilidad de los tratamientos oncológicos lo que provocaba una gran aversión por parte del paciente, hasta la implantación de nuevos agentes antieméticos, lo que ha supuesto un gran avance en la calidad de vida del enfermo oncológico.

El soporte anatómico de los mecanismos del vómito ha sido profundamente estudiado desde el siglo XIX. Ya en 1892, Thumas propuso un centro del vómito localizado en la médula *oblongata* y Wang y Borison

identificaron décadas después una zona quimiorreceptora gatillo, localizada en el área postrema, fuera de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, hoy se sabe que no existe un centro único del vómito, sino que varias redes neuronales se interconectan, implicando también otras zonas del núcleo del tracto solitario. Como consecuencia de ello, se liberan diversos neurotransmisores como dopamina, serotonina y sustancia P. La liberación de estas sustancias y su interacción con sus receptores correspondientes de dopamina, serotonina (receptores 5-HT₃) y taquikinas y neurokininas (receptores NK-1) es la que pone en marcha el mecanismo de las náuseas y vómitos a lo largo del tracto digestivo. Por ello, la identificación de estas bases bioquímicas ha permitido el desarrollo de inhibidores específicos que ha conducido al control eficaz del vómito inducido por la quimioterapia. Es precisamente la liberación coordinada de estos neurotransmisores lo que explica las dos fases clínicas de desarrollo del vómito. Durante la emesis aguda, se produce un pico de serotonina que es el responsable de la crisis aguda de vómitos que tiene el paciente inmediatamente después de la administración de la quimioterapia. Sin embargo, los niveles de serotonina caen de forma rápida tras las primeras 24 horas, dando paso a una elevación más progresiva de los niveles de neurokininas que pueden ser los causantes de la fase retardada entre el segundo y el quinto día de tratamiento.

Como consecuencia de todo este conocimiento, se han desarrollado dos principales familias de terapias antieméticas: los inhibidores de los receptores 5HT₃ de serotonina, los conocidos como “setrones”, y los inhibidores de los receptores NK-1. Con todo el mecanismo fisiopatológico previamente descrito, el racional recomienda el control de la serotonina inmediatamente después de la quimioterapia mediante los setrones, con lo que se conseguiría el control de la fase aguda. Mientras que un bloqueo secuencial del pico de secreción de neurokininas permitiría el tratamiento de la fase retardada del vómito.

La llegada de los los inhibidores de los receptores 5HT₃ de serotonina, los conocidos como “setrones”, a principios de la década de los 90, supuso un gran avance en la mejora del control de los vómitos inducidos por el tratamiento oncológico. Tras los dos primeros, ondansetron y granisetron, nuevos agentes se fueron incorporando como tropisetron, dolasetron y otros como ramosetron o azasetron solo se comercializaron en Japón. El objetivo de estos nuevos agentes era conseguir un aumento de su vida media y así controlar los niveles de serotonina durante el mayor tiempo posible. Como consecuencia de ello, palonosetron, ha sido el último agente en ser incorporado, con la cualidad de ser el agente de mayor vida media y, por consiguiente, el que puede ofrecer un mejor control de la fase aguda de la emesis. Palonosetron ha sido inicialmente estudiado en cinco estudios fase I, un fase II y tres fases III. A pesar de las limitaciones que a veces presentan los ensayos en antiemesis, los resultados parecen confirmar que palonosetron es superior al ondansetron y dolasetron (3). Dada su larga vida media, la FDA ha aprobado su uso para la prevención de la emesis aguda y retardada, de la quimioterapia con riesgo emetógeno moderado y para la fase aguda de la quimioterapia altamente emetógena. Por el contrario, la Agencia Europea ha aprobado su administración principalmente para la fase aguda de la quimioterapia altamente emetógena.

Aprepitant es el principal agente inhibidor de los receptores NK-1, que ha demostrado su eficacia para el control de los vómitos, principalmente de la fase retardada. Aunque no se realizó ningún fase I, hasta cinco ensayos fase II y tres fase III han sido inicialmente ejecutados y confirman la eficacia y seguridad del fármaco (4). Nuevos miembros de la misma familia como el fosaprepitant o el netupitant se están incorporando y analizando en nuevos estudios.

Nuevos agentes como olanzapina, midazolam o grelina están en investigación. Olanzapine es un antipsicótico que bloquea receptores de dopamina, serotonina, histamina o colinérgicos (5). Midazolam ha demostrado eficacia en vómitos postoperatorios y, grelina, es un péptido segregado por la mucosa gástrica que estimula la motilidad, protege la mucosa y aumenta el apetito (6).

Por tanto, podemos concluir que la terapia antiemética permite ofrecer una mejora de la calidad de vida y un buen control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Hoy en día, una combinación de palonosetron, aprepitant y dexametasona consigue un altísimo control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia altamente emetógena. No obstante, nuevos agentes permitirán mejorar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coates A et al. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 203-8.
2. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482-94.
3. Aapro MS et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-9.
4. Hesketh PJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The aprepitant 052 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-9.
5. Navari RM et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1285-91.
6. Rudd JA et al. Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin. *Neurosci Lett* 2006; 392: 79-83.

Preferencias de los pacientes en relación a la quimioterapia oral vs. intravenosa. Lugar de la vinorelbina

P. SÁNCHEZ ROVIRA, I. GONZÁLEZ CEBRIÁN, Y. PLATA FERNÁNDEZ, CAPILLA DE LA TORRE

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén

La terapia sistémica, bien con intención paliativa o curativa, ha sufrido una profunda transformación en los últimos años. En este contexto se incluye la aparición de nuevos fármacos, en su mayoría con disponibilidad vía oral o nuevas formulaciones. Realmente la utilización de fármacos vía oral va unida al inicio del tratamiento antineoplásico, si bien las alteraciones en la biodisponibilidad dieron lugar a un predominio de la formulación intravenosa. No obstante, la aparición de terapias dirigidas con un predominio de la formulación oral, y la disponibilidad, también oral, de formas citotóxicas como capecitabina, vinorelbina o topotecán da lugar a un cambio de escenario (1).

Si analizamos se detallan los fármacos aprobados desde el año 2000, podemos comprobar en que lugar se sitúan (Tabla I). Más interesante todavía resulta el análisis de los fármacos en desarrollo en el momento actual. En la figura 1 puede objetivarse el elevado número de fármacos en distintas fases de desarrollo en función del tipo tumoral. De todos ellos, el 70% constituyen fármacos orales (2).

Por otro lado, en la actualidad, la toma de decisiones compartida garantiza un papel preponderante a las preferencias del paciente en la decisión terapéutica. En este sentido, es de resaltar el trabajo de Lin G et al., publicado hace ya algunos años en donde los pacientes prefieren la quimioterapia oral siempre y cuando resulte tan eficaz y segura como la intravenosa. Igualmente se resalta la comodidad, disminución de visitas hospitalarias y una menor interferencia con actividades cotidianas, siempre y cuando no disminuya la respuesta o duración de ella, hecho que aceptaría el 70 y 76% respectivamente (3).

El estudio de Borner M y cols., estudio aleatorizado y cruzado que explora la preferencia del paciente en relación a fluoropirimidinas orales y/o intravenosas constata que el 84% prefiere el tratamiento oral (4). Por último el estudio de Catania et al, realizado en cáncer de mama muestra como el 58% estaría dispuesta a elegir tratamiento oral, incluso a costa de sacrificar un 10% en la eficacia (5).

TABLA I

Fármacos orales	Fármacos intravenosos
Capecitabina	Alemtuzumab
Desatinib	Bevacizumab
Erlotinib	Bortezomib
Fludarabina	Cetuximab
Imatinib	Doxorubicina liposomal
Lapatinib	Paclitaxel liposomal
Nilotinib	Panitumumab
Sorafenib	Pemetrexed
Sunitinib	Temsirolimus
Thalidomina	trastuzumab
Vinorelbina	
Topotecan	

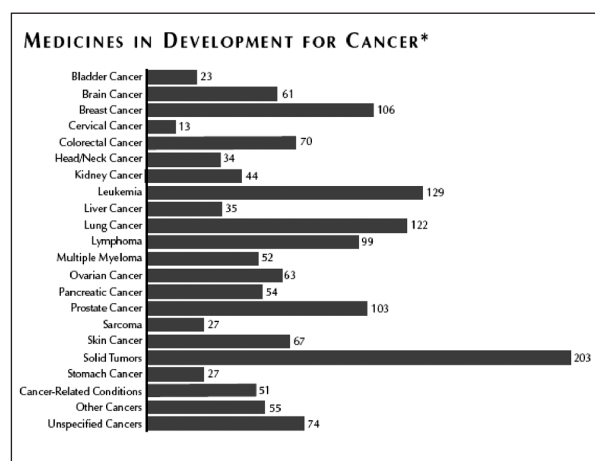


Fig. 1.

PAPEL DE LA VINOURELBINA ORAL

En este contexto, la disponibilidad oral de vinorelbina puede aportar ventajas sustanciales en relación a las preferencias del paciente, así como en la mejora de la

calidad de vida. El estudio publicado por Jensen et al. en cáncer de pulmón no microcítico constituye un estudio cruzado randomizado en enfermedad avanzada (Tabla II) en donde de forma significativa ($p = 0,001$) un 74% de los pacientes opta por la vía oral.

TABLA II

ESTUDIO CRUZADO RANDOMIZADO EN CPNM AVANZADO

RAMA A (n = 31)	RAMA B (n = 30)
2 ciclos de VRL IV 30 mg/m ² D1, D8+ CBDCA AUC5 D1 c3s seguido de 2 ciclos de VRL oral 60 mg/m ² D1, D8 + CBDCA AUC5 D1 c3s x2	2 ciclos de VRL oral 60 mg/m ² D1, D8 + CBDCA AUC5 D1 c3s x2 seguido de 2 ciclos de VRL IV 30 mg/m ² D1, D8 + CBDCA AUC5 D1 c3s x2

Igualmente, en cáncer de mama los distintos estudios publicados muestran como la combinación de vinorelbina oral con otros agentes muestran un papel seguro y flexible así como bien tolerado y fácil de administrar. La combinación con capecitabina con vinorelbina oral (Tabla III) muestra la potencialidad de dicha combinación en enfermedad avanzada.

TABLA III

Estudio	Esquema de tratamiento
Nolé et al.	VRL oral 60 mg/m ² semanal Capecitabina 2000 mg/día d1-d14 cada tres semanas
Finek et al.	VRL oral 60 mg/m ² d1, d8 Capecitabina 2000 mg/día d1-d14 cada tres semanas
Chan et al.	Delcambre et al. VRL oral 60 mg/m ² d1, d8 Capecitabina 2500 mg/día d1-d14 cada tres semanas
	A: (HER2-) VRL oral 60 mg/m ² en ciclo 1 VRL oral 80 mg/m ² en ciclo 2 Capecitabina 2000 mg/día d1-d14 cada tres semanas
	A: (HER2+) Igual que el brazo A más Trastuzumab 4→2 mg/kg semanal

Los esquemas varían, con dosis de vinorelbina de 60 mg/m² semanal a 80 mg/m² día 1 y 8, así como dosis de capecitabina de 1.650 a 2.000 mg/m²/día durante 14 días. Los índices de respuesta se sitúan entre el 47 y el 61% con un buen perfil de toxicidad. Otro aspecto inte-

resante lo constituye el hecho de poder ofrecer a un subgrupo de pacientes aptas para esta combinación en primera línea la posibilidad de prolongar la "supervivencia libre de infusión", un concepto que sin duda puede aumentar la calidad de vida (6).

Recientemente también se ha publicado un estudio fase II en donde la combinación de vinorelbina intravenosa con tratuzumab el día 1, seguido de una pauta oral de 60 mg/m² días 8 y 15 ofrece un excelente perfil de tolerabilidad y un porcentaje de respuestas globales del 70,3% (7).

Por último en este ámbito debe mencionarse el estudio farmacoeconómico de Alberola et al (8) en donde se procede a realizar un análisis de coste-efectividad de la quimioterapia oral en cáncer de pulmón no microcítico. Los resultados del estudio muestran como la vinorelbina oral constituye una pauta con una buena relación coste-efectividad. El estudio TAMINO, estudio europeo en cáncer de mama y de pulmón avanzado, y que realiza un análisis de tiempos en el cambio de vinorelbina iv, a oral, muestra además una reducción del tiempo empleado por los pacientes del 36%.

En conclusión los pacientes prefieren la quimioterapia oral siempre y cuando resulta tan segura y eficaz como en la formulación iv. Supone un ahorro en costes sanitarios y una mejora en la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Colomer R, et al. Treatment of cancer with oral drugs: a position statement by the Spanish Society of Medical Oncology. *Annals of Oncology* 2010; 21: 195-8.
- Medicines in Development for Cancer. http://www.phrma.org/medicines_in_development_for_cancer/
- Liu G et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(1): 110-5.
- Borner MM, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluoracil and leucovorin: a randomized crossover trial in advanced colorectal cancer. *European Journal Cancer* 2002; 38(3): 349-58.
- Catania C, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 92(3): 265-72.
- Aapro MS, et al. Oral Vinorelbine. Role in the management of metastatic breast cancer. *Drugs* 2007; 67(5): 657-67.
- Heinemann V et al. A prospective multicenter phase II study of oral an iv vinorelbine plus trastuzumab a first line therapy in Her-2 over expressing metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. Aug 19. Epub ahead of print; 2010.
- Alberola V, et al. Evaluación Económica de tratamientos para cáncer de pulmón no microcítico. *Revista Española de Economía de la Salud* 2007; 6(4): 242-9.

Efecto antitumoral del ácido zoledrónico, ¿mito o realidad?

R. LÓPEZ LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de los bisfosfonatos es la inhibición de la reabsorción ósea. Se vienen utilizando en oncología desde segunda mitad del siglo pasado en la prevención de los eventos óseos relacionados con el tumor, como fracturas, compresión medular e hipercalcemia maligna. También son efectivos en prevenir y corregir la osteoporosis, incluyendo la secundaria a tratamientos antitumorales. En estas indicaciones son altamente eficaces con una clara disminución de la morbilidad ósea en prácticamente todos los tumores y situaciones, con una toxicidad manejable.

Una de las estrategias terapéuticas actuales es intentar influir en el ambiente tumoral para el control de la enfermedad. De los fármacos utilizados habitualmente en oncología, los bisfosfonatos, especialmente el más potente de ellos, el ácido zoledrónico, podrían emplearse con esta intención.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los bisfosfonatos inhiben la reabsorción ósea dependiente de los osteoclastos a través de la inhibición de la farnesil-difosfato sintasa y la prenilación proteica. La inhibición de la vía del mevalonato resulta en una acumulación intracelular de un análogo del ATP que induce apoptosis en osteoclastos y también en células tumorales (1). Esta sería una más de las recientes evidencias preclínicas y clínicas que sugieren que los bisfosfonatos pueden tener un efecto directo o indirecto sobre el crecimiento y progresión de los tumores a través de la modificación del microambiente, recuperando la vieja hipótesis de Paget del "Seed and Soil". El proceso de metástasis consiste en múltiples pasos, como crecimiento, migración, adhesión, invasión y angiogénesis, que pueden ser alterados por los bisfosfonatos (Fig. 1). Los bisfosfonatos inducen apoptosis e inhibición del crecimiento en varias líneas tumorales humanas incluyendo líneas de cáncer de mama, próstata y

pulmón, e inhiben la adhesión de células de cáncer de mama y próstata al hueso. Afectan a la angiogénesis inhibiendo la proliferación de las células endoteliales tanto in vitro como in vivo, y son capaces de inhibir la formación de metástasis en pulmón, hígado y hueso en modelos murinos de cáncer de mama. También existe evidencia de que los bisfosfonatos inducen expansión y activación de subpoblaciones de células T, modulando la función inmune con la consiguiente acción antitumoral. Los bisfosfonatos son sinérgicos con múltiples agentes quimioterápicos incluyendo adriamicina y taxanos y también hormonales como letrozol y fármacos inhibidores de tirosina-kinasa como el imatinib. El efecto sinérgico con los agentes citotóxicos se produce cuando se administran secuencialmente, primero adriamicina seguido de ácido zoledrónico, al menos en modelos animales. Administrados en la secuencia inversa o de forma concurrente produce solo efectos aditivos o incluso antagonicos en algún modelo.

EVIDENCIA CLÍNICA

En cáncer avanzado de pulmón, vejiga y mieloma múltiple la combinación de ácido zoledrónico y quimioterapia parece incrementar la supervivencia, según varios estudios prospectivos pequeños; pero es en cáncer de mama donde se ha estudiado con más intensidad. El primer impacto clínico del posible efecto antitumoral se conoce con la publicación en 1998 de Diel y cols. (2), quienes trataron, aleatoriamente, 1.069 pacientes con cáncer de mama inicial con 1.600 mg diarios de clodronato oral o placebo. En el grupo tratado disminuyó un 31% la aparición de metástasis óseas, con aumento de la supervivencia global. Inesperadamente, en este estudio se observó una disminución de las metástasis viscerales en las pacientes tratadas con clodronato, que actualmente podríamos explicar por la hipótesis de Nortom y Masague de "self seeding" (3). El meta-análisis de todos los ensayos clínicos con clodronato realizados entre 1966 y 2006 no demostró beneficio en supervi-

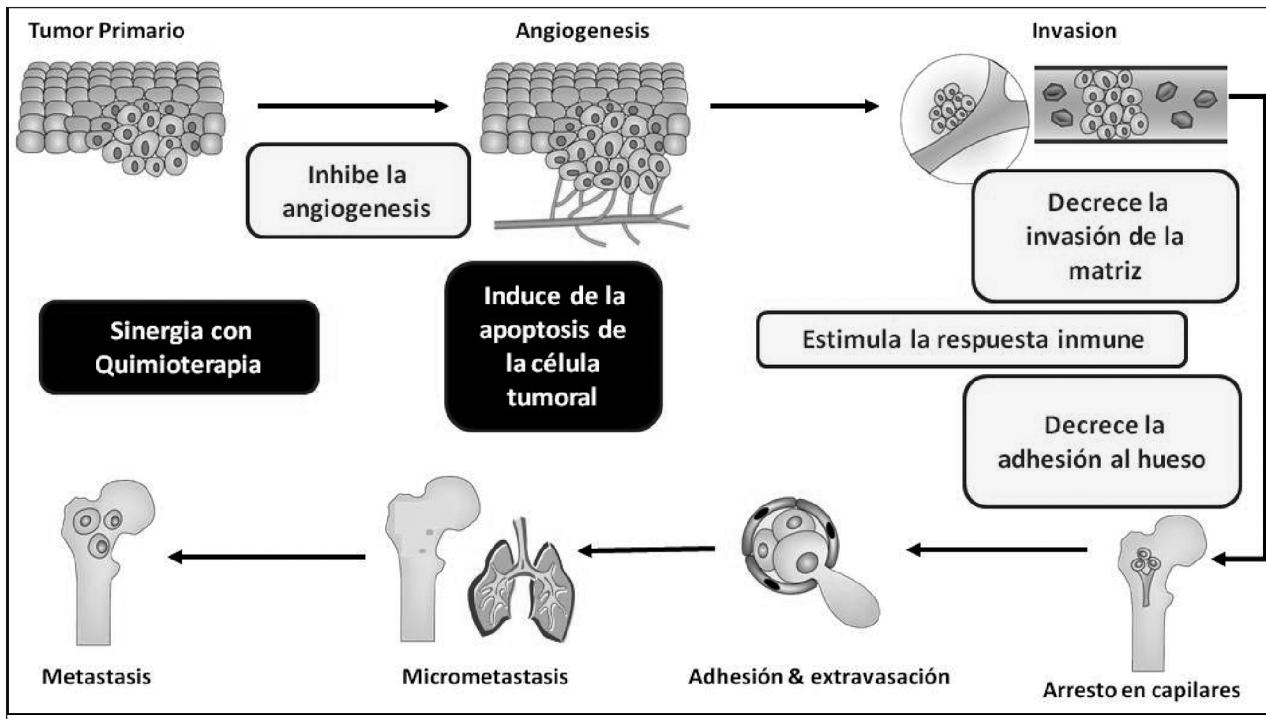


Fig. 1. Acciones de los bisfosfonatos como antitumorales y en la prevención de las metastasis óseas. Efectos directos (■). Efectos indirecto (■). Adaptado de Mundy GR, et al. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2: 584-93.

vencia global, supervivencia libre de metástasis óseas y supervivencia libre de metástasis no esqueléticas, tanto en enfermedad temprana como avanzada (4).

El grupo Australiano para estudio del cáncer de mama y colorrectal (5) investigó en un gran ensayo clínico aleatorizado fase III (ABCSTG-12) el efecto de añadir ácido zoledrónico, durante 3 años, al tratamiento hormonal. En 1.803 pacientes premenopáusicas operadas de cáncer de mama inicial se administró goserelina (3,6 mg cada 28 días) y se aleatorizaron a recibir tamoxifeno (20 mg/día) o anastrozol (1 mg/día) con o sin ácido zoledrónico (4 mg cada 6 meses), durante 3 años en total. Se consiguió una disminución significativa del 36% de riesgo de progresión de la enfermedad, objetivo principal del estudio, con una tendencia no significativa a mejorar supervivencia global y supervivencia libre de metástasis óseas. Este beneficio absoluto del 3,2% en supervivencia libre de progresión a favor del ácido zoledrónico es semejante al conseguido por los inhibidores de la aromatasas sobre el tamoxifeno y debería ser explicado por los posibles mecanismos antitumorales en el microambiente.

La serie de ensayos para evaluar la sinergia zometamfemara en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, Z-FAST/ZO-FAST/E-ZO-FAST, no fueron diseñados para estudiar la supervivencia libre de recurrencia de enfermedad, pero compararon la administración temprana versus tardía de ácido zoledrónico (6). El estudio ZO-FAST con 1.065 pacientes tuvo 35 recurrencias en el brazo de tratamiento inmediato frente a 53 en el retrasado (HR = 0,59; 95% IC = 0,38-0,92). En contraste, en el estudio Z-FAST (602 pacientes) las recurrencias fueron 22 en cada uno de los dos brazos. En cambio, el

estudio E-ZO-FAST con 527 pacientes obtuvo 19 recurrencias en el brazo inmediato contra 11 en el tardío (HR = 1,75; 95% IC = 0,83-3,69).

El efecto indirecto del ácido zoledrónico que puede afectar al microambiente tumoral disminuyendo el desarrollo de enfermedad micrometastásica lo demostraron Aft y cols. en las células tumorales diseminadas en médula ósea en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante (7). Se aleatorizaron 120 pacientes tratadas con 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (75 mg/m² de epirubicina y 75 mg/m² de docetaxel) seguido de cirugía y dos ciclos de la misma quimioterapia adyuvante con ácido zoledrónico o placebo durante 1 año. El porcentaje de pacientes con células tumorales diseminadas encontradas en el diagnóstico y en la cirugía a los 3 meses fue menor en el grupo tratado con quimioterapia y ácido zoledrónico que el grupo tratado solo con quimioterapia. Adicionalmente, el ácido zoledrónico puede tener un efecto antitumoral directo en combinación con quimioterapia como sugiere el análisis retrospectivo de la parte neoadyuvante del ensayo AZURE promovido independiente de la industria (8). En pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 102 lo recibieron con ácido zoledrónico y 103 sin él. El tamaño del tumor residual en el momento de la cirugía fue 12 mm menor en el grupo de bisfosfonatos (p = 0,0059), sugiriendo que estos compuestos pueden tener actividad directa.

Recientemente se han comunicado los resultados finales del ensayo AZURE donde no se demuestra beneficio con el ácido zoledrónico cuando se añade a quimioterapia adyuvante (9). Este ensayo fue realizado para demostrar que añadir ácido zoledrónico al tratamiento adyuvante con

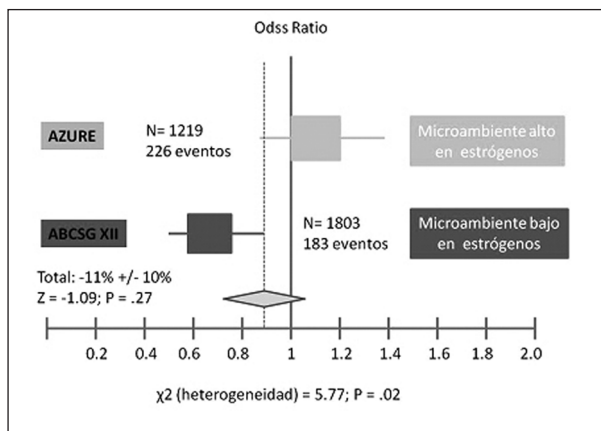


Fig. 2. Odds ratios de los dos grandes ensayos que estudiaron el efecto antitumoral del ácido zoledrónico. Una hipótesis que puede explicar los resultados divergentes puede la cantidad de estrógenos en el microambiente tumoral (9).

quimioterapia y/o hormonoterapia mejoraba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia. Se incluyeron 3.360 mujeres con estadios II y III, menos del 5% recibieron solo tratamiento hormonal y la mediana de seguimiento fue 60 meses. El tratamiento con ácido zoledrónico fue modificado y consistió en 4 mg cada 3-4 semanas por 6 dosis, luego cada 3 meses por 8 dosis, seguido cada 6 meses por 5 dosis, completando finalmente los 5 años. La toxicidad fue semejante excepto 26 pacientes con osteonecrosis mandibular en el brazo experimental. No se observaron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en supervivencia libre de progresión o supervivencia libre de metástasis (HR = 0,98), ni en el tipo de recurrencia. Sin embargo, cuando se analizaron los resultados de supervivencia según la situación menopáusica, se observó un efecto significativo en las pacientes con más de 5 años de menopausia o mayores de 60 años (HR ajustado = 0,71). La conclusión es que es un estudio negativo pero permite plantear la hipótesis que los bisfosfonatos adyuvantes puedan ser eficaces en una situación de carestía de estrógenos en el microambiente (Fig. 2).

En resumen, continuamos a la expectativa de que los bisfosfonatos demuestren irrefutablemente un efecto antitumoral clínico, que modificaría las hipótesis bioló-

gicas actuales del desarrollo y generación de metástasis a través del microambiente. En el cáncer de mama se ha estudiado extensamente, con resultados discordantes que ponen de manifiesto la necesidad de incrementar el conocimiento y explorar nuevas vías involucradas en las metástasis óseas como la vía RANK y SRC. La evidencia actual no justifica la utilización de ácido zoledrónico para prevenir o tratar el tumor en combinación con quimioterapia u hormonoterapia fuera de ensayo clínico, aunque los datos parecen inclinarse hacia un posible mecanismo antitumoral más directo que indirecto; es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos en marcha para resolver definitivamente la cuestión (Tabla I).

BIBLIOGRAFÍA

1. Raikonen J, Monkkinen H, Auriola S, Monkkinen J. Mevalonate pathway intermediates downregulate zoledronic acid-induced isopentenyl pyrophosphate and ATP analog formation in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 777-83.
2. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D et al. Reduction in New Metastases in Breast Cancer with Adjuvant Clodronate Treatment. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 357-63.
3. Norton L, Massague J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 2006; 12: 875-8.
4. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007; 96:1796-801.
5. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, P+Ästlberger S, Menzel C et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 679-91.
6. Coleman R, Bundred N, De Boer R, Llombarto A, Campbell I, Neven P et al. Impact of Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole: Z-FAST, ZO-FAST, and E-ZO-FAST. *SABCS 2009*; (Abstr 4082).
7. Aft R, Naughton M, Trinkaus K, Watson M, Ylagan L, Chavez-MacGregor M et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 421-8.
8. Coleman RE, Winter MC, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane MM et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 1099-105.
9. Coleman R, Thorpe H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M et al. Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. *The AZURE Trial (BIG 01/04)*. *SABCS 2010*; (Abstr).

TABLA I

ENSAYOS CLÍNICOS EN CÁNCER DE MAMA INVESTIGANDO LAS PROPIEDADES ANTITUMORALES DE LOS BISFOSFONATOS

Z-ACT 1	III	Metastásico	Zoledrónico inicial vs. retardado	PFS
NATAN	III	Adyuvante	Zoledrónico tras quimioneoadyuvante	EFS
SWOG 0307	III	Adyuvante	Zoledrónico vs. clodronato vs. ibandronato	PFS
NSABP B-34	III	Adyuvante		DFS
ANZAC	II	Neoadyuvante	ECT ± zoledrónico	Índice apoptótico

ECT: epirubicina, ciclofosfamida y docetaxel. FFS: supervivencia libre de eventos. DFS: supervivencia libre de enfermedad. PFS: supervivencia libre de enfermedad. OS: supervivencia global.

Angiogénesis en cáncer de ovario: ¿dónde estamos en el 2011?

A. CASADO HERRÁEZ, J. SÁNCHEZ GONZÁLEZ

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 USA, 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 substancial 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 terapia 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. En cáncer de ovario se ha producido un incremento importante en el número de nuevos compuestos u agentes estudiados en los últimos años. Es importante 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 entrando en ensayos clínicos. En general, las áreas que más atención

están recibiendo en el momento actual 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 ANTIANGIOGÉNICA 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 los 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 quinasa (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 quinasa 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.

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. Cuatro estudios prospectivos de fase II han sugerido que Bevacizumab en combinación con quimioterapia (carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida o topotecan) es efectivo en cáncer de ovario (10-13).

Recientemente, se han comunicado en formato de abstract los resultados de dos estudios fase III de gran tamaño, el 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 (14,15). 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. El tratamiento en primera línea de cáncer de ovario con Bevacizumab combinado con carboplatino y taxol constituye una opción terapéutica válida, si bien no se disponen de datos sobre supervivencia global por el momento.

A la luz de estos resultados, el tratamiento con carboplatino, taxol y Bevacizumab puede ser considerado rama control para futuros estudios fase III. Además, estos estudios proporcionan apoyo para continuar investigando intervenciones terapéuticas orientadas a inhibir los procesos de angiogénesis tumoral. Ambas investigaciones 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? También sería importante conocer cuáles son las enfermas que más probablemente se beneficiarán del tratamiento con Bevacizumab. Por último, la

TABLA I

ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON BEVACIZUMAB EN CÁNCER DE OVARIO

<i>Compuesto</i>	<i>Ensayo/patrocinador</i>	<i>Línea de tratamiento</i>	<i>Diseño</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Estado actual</i>
Bevacizumab (Avastin®)	GOG0218 (carboplatino y paclitaxel)	Primera	3 brazos, controlado con placebo	PFS	Presentado en ASCO 2010 (análisis de PFS)
Bevacizumab (Avastin®)	ICON 7 (ensayo GCIG) (carboplatino y paclitaxel)	Primera	2 brazos	PFS y OS	Presentado en ESMO e ICGS 2010 (Análisis de PFS)
Bevacizumab (Avastin®)	Pharma OCEANS (carboplatino y gemcitabina)	Enfermedad recurrente	2 brazos	PFS	Cerrado el reclutamiento

TABLA II

DIFERENCIAS MÁS IMPORTANTES ENTRE LOS ESTUDIOS GOG0218 E ICON-7

	GOG0218	ICON7
Reclutamiento/brazos	1873/3	1528/2
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

resistencia a los compuestos antiangiogénicos finalmente ocurre; Sin embargo, los mecanismos subyacentes a este proceso de resistencia son poco conocidos (16).

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 (17,18). 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 (19).

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 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 (20). Pazopanib e Indetanib (BIBF 1120, Vargatef®) están actualmente siendo evaluados en

estudios fase III en cáncer de ovario (Tabla III). Este último agente, Indetanib, 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 (21). Este fármaco ha sido evaluado como terapia de mantenimiento en enfermas recurrentes en un estudio fase II controlado con placebo (22). 84 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 1120 como mantenimiento fue de 15,6% frente a un 2,9% para placebo. La mediana de tiempo a la progresión (RECIST) fue de 4,8 para las tratadas con BIBF 1.120 y de 2,8 para placebo.

Cediranib (AZD2171, Recentin®) 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 (23) y enfermedad estable en un 41% en enfermas platino-sensibles y 29% en enfermas platino-resistentes (24). Cediranib está bajo evaluación en un estudio randomizado fase III, controlado con placebo, en enfermas que recurren tras una primera línea de tratamiento basado en carboplatino y taxol (estudio ICON-6).

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 (25). 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

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	Activo
Pazopanib (Votrient®)	Pharma / AGO-OVAR 16	Primera línea (sólo mantenimiento)	2 brazos, controlado con placebo	PFS	Cerrado
BIBF 1120 (Indetanib, Vargatef®)	AGO-OVAR 12 Carboplatino y paclitaxel	Primera línea	2 brazos controlado con placebo	PFS	Abierto

superior a 6 meses (23.3% de las enfermas) y respuesta por criterios de CA12.5 (27,9%) (26). Investigaciones adicionales están siendo llevadas a cabo con este agente en cáncer de ovario, entre ellas, como tratamiento de consolidación o mantenimiento tras una primera línea de tratamiento, en enfermas en remisión completa.

Mientras que en los últimos años, los VEGFs y sus receptores han sido objeto de múltiples estudios, recientemente la vía angiopoietinas-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 angiopoietinas-receptor Tie2. Se conocen tres angiopoietinas 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 linfáticos. 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 angiopoietina más importante en situaciones de benignidad y malignidad (25). 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 (27). El papel exacto de las angiopoietinas 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 angiopoietina 2.

El AMG 386 (2xCon4C) es el primer fármaco en su clase, antagonista de la angiopoietina, obtenido por ingeniería mediante la fusión de un dominio truncado humano Fc de IgG1 a cuatro copias de un péptido sintético anti-angiopoietina ("peptibody"). Esta proteína es capaz de unirse con intensidad a la Ang-2 y más débilmente a la Ang-1, secuestrando ambas angiopoietinas 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 (28). 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 está bajo un importante programa de desarrollo en cáncer de ovario en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin D, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Bukowski RM, Ozols RF, Markman M: The management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2007; 34: S1-15.
- Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: Current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006; 33: S3-11.
- Trimble EL, Birrer JM, Hoskins W, et al. Current 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.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
- Spannuth WA, Nick AM, Jennings NB, et al. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 1045-53.
- Oehler MK, Caffer H. Prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2000; 20: 5109-12.
- 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.
- 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.
- 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.
- Micha 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON-7: a phase III Gynaecologic Cancer Intergroup (GCGI) 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.
- Banerje S, Gore M. The future of targeted therapies in ovarian cancer. *The Oncologist* 2009; 14: 706-16.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- Antoniou 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.
- 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.
- 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

Nuevas formulaciones de taxanos: una oportunidad en el cáncer de mama

J. ALBANELL

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

REFORMULACIÓN DE PACLITAXEL MEDIANTE TECNOLOGÍA NAB

Los taxanos con solventes provocan la formación de micelas, que atrapan al fármaco en el plasma, ocasionando una farmacocinética no-lineal que limita su actividad antitumoral dosis-dependiente. La plataforma nabTM (*nanoparticle-albumin-bound*) elimina la necesidad de añadir solventes tóxicos mediante la unión de formas hidrófobas del fármaco a la albúmina. Con ello, se aprovechan las propiedades únicas de la albúmina para el transporte (gp60, Caveolina-1 y SPARC), que consiguen altas concentraciones intratumorales del fármaco.

En la actualidad, nab-paclitaxel es la primera nanopartícula o producto farmacéutico nanotecnológico que ha sido aprobado y comercializado. nab-Paclitaxel es una suspensión coloidal de paclitaxel sin Cremofor unido a la albúmina sérica humana, y tiene una farmacocinética lineal. La albúmina es el transportador natural de las moléculas hidrófobas. La unión de la albúmina al receptor de la glicoproteína gp60 de las células endoteliales activa la Caveolina-1 y la transcitosis de las nanopartículas intactas, a través de la membrana celular. La albúmina se une a SPARC (proteína ácida secretada y rica en cisteína), una proteína que modula la interacción de las células con la matriz extracelular. SPARC es una glicoproteína que se liga al Ca²⁺ y a la albúmina, y se sobre expresa en numerosos tipos de tumores, como el cáncer de mama. Ésta juega un papel en el crecimiento tumoral, posiblemente en el proceso metastásico y parece comportar mal pronóstico, si bien es un campo aún poco estudiado.

La expresión de SPARC puede convertirse en un marcador para predecir la respuesta a nab-paclitaxel. De hecho, los datos preclínicos y clínicos de nab-paclitaxel en combinación con otros citotóxicos en distintos tipos de tumores, como el cáncer pancreático, el cáncer de cabeza y cuello, el melanoma metastásico y el cáncer de mama neo-adyuvante, apuntan a esta dirección, aunque todo ello necesita ser confirmado.

NAB-PACLITAXEL EN CÁNCER DE MAMA

INDICACIÓN ACTUAL

Nab-paclitaxel (Abraxane) se comercializó en EE. UU. en 2005 y en Canadá en junio de 2006. Recibió la autorización de comercialización por parte de la EMEA en enero de 2008 para el tratamiento como monoterapia del cáncer de mama metastásico en pacientes en las que el tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica haya fracasado y en las que no esté indicado el tratamiento estándar con antraciclinas. La pauta terapéutica recomendada para es de 260 mg/m², administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada tres semanas. No es necesario administrar pre-medicación. La mayor dosis de paclitaxel tolerable con la tecnología nab, y la ausencia de premedicación necesaria, ilustran el valor de la reformulación de paclitaxel.

Esta indicación se sustenta en un análisis del ensayo fase III que comparó nab-paclitaxel (260 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada tres semanas) frente a paclitaxel trisemanal (175 mg/m² en 3 h cada 3 semanas) sin solvente como tratamiento de del cáncer de mama metastásico. Los resultados esenciales del análisis de pacientes tratadas en segunda línea o posterior son: (1) mayor tasa de respuesta objetiva en comparación con las pacientes tratadas con paclitaxel (riesgo relativo [RR] e intervalo de confianza del 95% [IC] 2,00, 1,20–3,36, p = 0,006). La respuesta objetiva en las pacientes del grupo tratado con Abraxane[®] fue del 26,5%, en comparación con el 13,2% correspondiente al grupo tratado con paclitaxel; (2) La mediana de tiempo hasta la progresión fue significativamente mayor con nab-paclitaxel que con paclitaxel (20,9 frente a 16,1 semanas; hazard ratio [HR] 0,712; p = 0,011). (3) La mediana de tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en las pacientes que recibieron nab-paclitaxel en comparación con la formulación con solventes (56,4 frente a 46,7 semanas, HR 0,726). En el estudio global, es decir, incluyendo primera línea, nab

paclitaxel fue también superior a paclitaxel sin solvente.

La incidencia de neutropenia y sofocos fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con paclitaxel. La incidencia de neuropatía periférica y de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, diarrea y vómitos) fue significativamente mayor en el grupo tratado con nab paclitaxel. Los efectos adversos gastrointestinales se trataron fácilmente y raramente fueron de grado 3 ó 4. La incidencia de la neuropatía sensitiva de grado 3 fue mayor en el grupo tratado con nab paclitaxel, pero mejoró con rapidez a grado 2 ó 1 en una mediana de 22 días en el grupo tratado con nab paclitaxel comparado con 79 días en el grupo de paclitaxel.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO

La superioridad de *nab* paclitaxel frente a paclitaxel sin solvente, ambos en regimen de cada 3 semanas, abrió las puertas a un desarrollo adicional de esta taxano reformulado en cáncer de mama. Entre los estudios más destacados hasta la fecha, con resultados prometedores, cabe destacar:

- Estudio fase II randomizado frente a docetaxel.
- Combinación con trastuzumab en enfermedad HER2+.
- Combinación con bevacizumab.
- Estudios pilotos de factibilidad en terapia adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, Long K, Richardson K, Trieu V, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7785-93.
2. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794-803.
3. Robert N, Krekow L, Stokoe C, Clawson A, Iglesias J, O'Shaughnessy J. Adjuvant dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide followed by dose-dense nab-paclitaxel is safe in women with early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*; 125(1): 115-20.
4. Yardley D, Burris H, 3rd, Peacock N, Raefsky E, Melnik M, Inhorn R, et al. A pilot study of adjuvant nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel and cyclophosphamide, with trastuzumab in HER2-positive patients, in the treatment of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 123(2): 471-5.
5. Lobo C, Lopes G, Baez O, Castellon A, Ferrell A, Higgins C, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 123(2): 427-35.
6. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3611-9.
7. Volk LD, Flister MJ, Bivens CM, Stutzman A, Desai N, Trieu V, et al. Nab-paclitaxel efficacy in the orthotopic model of human breast cancer is significantly enhanced by concurrent anti-vascular endothelial growth factor A therapy. *Neoplasia* 2008; 10(6): 613-23.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. IRESSA 250 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 250 mg de gefitinib. Excipiente: Cada comprimido contiene 163,5 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Los comprimidos son marrones, redondos, biconvexos, impresos con "IRESSA 250" por un lado y lócos por el otro. **DATOS CLÍNICOS.**

Indicaciones terapéuticas. IRESSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (ver sección "Propiedades farmacodinámicas" en la Ficha Técnica).

Posología y forma de administración. El tratamiento con IRESSA se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas. **Posología.** La posología recomendada de IRESSA es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de IRESSA, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada. **Población pediátrica.** IRESSA no tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños y adolescentes. **Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones en plasma no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metastásis hepáticas (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina > 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 20 ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Metabolizadores lentos del CYP2D6.** En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específica, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Ajuste de dosis por toxicidad.** Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser manejados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben dejar de tomar IRESSA y se considerará un tratamiento alternativo. **Forma de administración.** El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua o si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia (ver sección "Embarazo y lactancia"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Evaluación del estado de mutación del EGFR.** Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI).** En el 1,3 % de pacientes que reciben IRESSA, se ha observado EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal (ver sección "Reacciones adversas"). Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe dejar de tomar IRESSA y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con IRESSA y se tratará adecuadamente al paciente. En un estudio farmacocinético caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con CPNM que recibían IRESSA o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese IRESSA o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS ≥ 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50 %), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC al 95 % 1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95 % 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con IRESSA o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50 %), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura (≥ 50 %). **Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática.** A pesar de que las alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina) fueron frecuentes, se diagnosticaron de forma rara como hepatitis (ver sección "Reacciones adversas"). Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. IRESSA debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los cambios producidos son graves. Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática debida a cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de gefitinib (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Interacciones con otros medicamentos.** Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de gefitinib y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparados de plantas que contengan la hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia del tratamiento y se debe evitar (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6, el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 podría elevar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. Al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o acontecimientos hemorrágicos (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Los pacientes que toman warfarina y gefitinib concomitantemente deben ser monitorizados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR. Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H₂, pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib, y por lo tanto su eficacia. Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de IRESSA (ver secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas", esta última en la Ficha Técnica). Los datos de ensayos clínicos fase II, en los que se han empleado gefitinib y vinorelbina concomitantemente, indican que el primero puede exacerbar el efecto neutropénico del segundo. **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Precauciones de uso adicionales.** Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan: • cualquier síntoma ocular. • diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación. Estos síntomas deben tratarse como esté clínicamente indicado (ver sección "Reacciones adversas"). En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno resecaado de forma inoperable, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un epndioma en un ensayo con gefitinib sólo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben gefitinib. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El metabolismo de gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y vía CYP2D6. **Principios activos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de gefitinib.** Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib es un sustrato de la glicoproteína P (Pgp). Los datos disponibles no sugieren ninguna consecuencia clínica de este hallazgo *in vitro*. Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80 % en el AUC medio de gefitinib. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a gefitinib. No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de este enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6 (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas. **Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib.** Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de IRESSA. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)). En voluntarios sanos, el tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio de gefitinib en un 83 % (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de IRESSA. Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. En voluntarios sanos, la administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5, dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47 % (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas", esta última en la Ficha Técnica). **Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib.** Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, gefitinib fue administrado concomitantemente junto con metoprolol (un sustrato del CYP2D6). Esto dio lugar a un aumento del 35 % en la exposición a metoprolol. Un aumento así podría ser potencialmente relevante en el caso de sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha. Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. **Otras interacciones potenciales.** En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Embarazo y lactancia.** No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. IRESSA no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, y se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no se queden embarazadas durante el tratamiento. No se sabe si gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus

metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). IRESSA está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con IRESSA (ver sección "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de IRESSA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con gefitinib, se ha notificado aduersa. Por lo tanto, los pacientes que experimenten este síntoma deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas. **Reacciones adversas.** En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con IRESSA) las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20 % de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8 % de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3 % de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales. El perfil de seguridad presentado en la Tabla 1 está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia post-comercialización de gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia en la Tabla 1 en base a la incidencia de notificaciones comparables de reacciones adversas en el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con IRESSA). Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raros (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones Adversas

Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, principalmente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas.
	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3 %), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2). Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2). Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1). Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia. Sequedad de boca**, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Pancreatitis.
	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas. Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas. Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Raras	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas. Alopecia.
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas**, incluyendo angioedema y urticaria.
	Raras	Necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre. Proteinuria.
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.

La frecuencia de RAMs relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal.

* Esta reacción puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con IRESSA.

**La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada en el análisis combinado de los ensayos ISEL, INTEREST e IPASS fue del 1,5 % (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos de la frecuencia notificada, ya que sus informes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o fue que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI). En el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4 % (10) pacientes en el grupo de gefitinib vs un 1,1 % (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía gefitinib. En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue de aproximadamente un 1 % para ambos brazos de tratamiento. La mayoría de las notificaciones de las reacciones adversas tipo EPI procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de EPI entre pacientes de esta raza que recibieron tratamiento con gefitinib y placebo fue de aproximadamente un 3 % y un 4 % respectivamente. Una reacción adversa del tipo EPI fue fatal, y ésta ocurrió en un paciente que recibía placebo. En un estudio de seguimiento post-comercialización en Japón (3.350 pacientes) la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían gefitinib fue de un 5,8 %. La proporción de reacciones adversas tipo EPI con resultado mortal fue de un 38,6 %. En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparaba IRESSA frente a la combinación de quimioterapia carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con CPNM avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6 % en el brazo de tratamiento con IRESSA versus un 1,4 % en el brazo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel. **Sobredosis.** No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib y no están establecidos los posibles síntomas de sobredosis. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse adecuadamente la diarrea grave. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina (E460), Croscarmelosa sódica, Povidona (K29-32) (E1201), Laurilsulfato sódico, Estearato de magnesio. **Recubrimiento del comprimido:** Hipromelosa (E464), Macrogol 300, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters precortado de PVC/Aluminio que contiene 10 comprimidos o blister precortado de PVC/Aluminio que contiene 10 comprimidos, 3 blisters unidos con un envoltorio tubular laminado de aluminio en una caja. Tamaño de envase de 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB, S-151 85, Soderlatta, Suecia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/526/001 EU/1/09/526/002. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 24 Junio 2009. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cícero). Cupón precinto diferenciado con Visado de Inspección. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con 30 comprimidos de 250 mg de gefitinib por comprimido. PVP 2.101,29 €; PVP/IVA 2.185,34 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 17 Enero 2010 (IA) / Agosto 2009 (SmPC).**

EGFR M+

EL PRIMERO
EN PRIMERA LÍNEA

 **IRESSA**[®] 250 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
GEFITINIB

PRIMER TRATAMIENTO
DIRIGIDO ORAL EN MONOTERAPIA EN **PRIMERA LÍNEA**
DE CPNM* AVANZADO PARA PACIENTES EGFR M+^{#1}



1: FICHA TÉCNICA DE IRESSA*

*CPNM: CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO.

[#]EGFR M+: MUTACIÓN ACTIVADORA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.