

18 Y 19 DE JUNIO DE 2009
GUADALAJARA

PONENCIAS Y COMUNICACIONES

Organiza: Unidad de Oncología Médica.
Hospital General Universitario. Guadalajara

Comité Científico: Dr. Javier Cassinello Espinosa
Dr. Alberto Arcediano del Amo
Dra. Inés García Castro
Dra. Isabel Fernández-Rañada
Dr. Nicolás Mohedano Mohedano
Dr. Daniel Castellano

V REUNIÓN
NACIONAL
DE AVANCES
EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Y CÁNCER RENAL

PONENCIAS Y COMUNICACIONES

V REUNIÓN
NACIONAL
DE AVANCES
EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Y CÁNCER RENAL

18 Y 19 DE JUNIO DE 2009
GUADALAJARA



- 9** **SCREENING EN CÁNCER DE PRÓSTATA. ALGUNOS COMENTARIOS A LAS NUEVAS APORTACIONES**
Dr. Alfredo Rodríguez-Antolín
Servicio de Urología. Unidad de Próstata
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- 13** **AVANCES EN CIRUGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: CRIOTERAPIA**
Dr. Jesús María Golbano Ablanque
Servicio de Urología
Hospital General Universitario. Guadalajara
- 17** **AVANCES EN LA RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**
Dra. Almudena Zapatero Laborda
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid
- 21** **NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA CON HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA**
Dr. Albert Font Pous
Servicio de Oncología Médica
Hospital Germans Trias i Pujol (ICO). Barcelona
- 23** **AVANCES EN EL TRATAMIENTO HORMONAL: PRIMERA LÍNEA, SEGUNDA LÍNEA Y TRATAMIENTO INTERMITENTE; ¿PODEMOS DISMINUIR LA TOXICIDAD?**
Dr. Rafael Antonio Medina López
Unidad Urología-Oncológica
UGC Urología-Nefrología
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- 27** **MODELOS DE RESISTENCIA ASOCIADA AL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**
Dra. M^a José Ribal Caparrós
Servicio de Urología
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona
- 31** **QUIMIOTERAPIA Y NUEVOS FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN EN LA ENFERMEDAD AVANZADA HORMONOSENSIBLE:INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS**
Dr. José Luis Pérez Gracia
Departamento de Oncología
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
- 35** **CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-REFRACTARIO (CPHR) EN PROGRESIÓN BIOQUÍMICA. PERFIL DE PACIENTE Y ENFOQUE ONCOLÓGICO**
Dra. M^a Aránzazu González del Alba Baamonde
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca
- 43** **QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA Y EN SUCESIVAS LÍNEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-REFRACTARIO: ACTUALIZACIÓN 2009**
Dr. Antonio González Martín
Servicio de Oncología Médica
Centro Oncológico MD Anderson España. Madrid

- 51** **QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE FRÁGIL, CON COMORBILIDADES O HISTOLOGÍAS ESPECIALES**
Dr. Andres García-Palomo
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario. León
- 57** **ENFERMEDAD ÓSEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: BIFOSFONATOS (ÁCIDO ZOLEDRÓNICO)**
Dra. María José Méndez Vidal
Servicio de Oncología Médica
Hospital Reina Sofía. Córdoba
- 61** **ENFERMEDAD ÓSEA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: DENOSUMAB**
Dr. José Ángel García Sáenz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid
- 65** **NUEVOS FÁRMACOS CONTRA NUEVAS DIANAS: ¿EN QUÉ HEMOS AVANZADO?**
Dr. Joan Carles Galcerán, Dra. Cristina Suárez, Dr. Rafael Morales, Dr. Jordi Rodón y Dra. Claudia Valverde
Unidad de Genitourinario, Sarcomas y Sistema nervioso central
Departamento de Oncología. Hospital Universitario del Vall d'Hebron. Barcelona
-
- Cáncer Renal**
- 73** **EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**
Dra. Rosario García-Campelo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Juan Canalejo. La Coruña
- 79** **SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA RENAL**
Dr. Joaquín A. Carballido Rodríguez
Servicio de Urología
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid
- 83** **INMUNOTERAPIA EN EL CARCINOMA RENAL AVANZADO**
Dr. José Ángel Arranz Arijá
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
- 87** **TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE RIÑÓN. INHIBIDORES DE MTOR: EVEROLIMUS EN CARCINOMA RENAL AVANZADO**
Dr. Daniel Castellano
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- 91** **TEMSIROLIMUS**
Dra. Begoña Mellado González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

- 95 FARMACOS ANTIANGIOGÉNICOS EN CÁNCER RENAL AVANZADO: BEVACIZUMAB**
Dr. Miguel Àngel Climent Durán
Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia
- 99 INHIBIDORES DE TIROSINKINASAS EN EL CÁNCER DE RIÑÓN AVANZADO: SORAFENIB**
Dr. José Pablo Maroto Rey
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- 101 AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE RIÑÓN AVANZADO. SUNITINIB**
Dr. Emilio Esteban, Dra. Carolina Muriel, Dr. Miguel Sanmamed
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- 105 AN INTEGRATED VIEW OF RENAL CELL CARCINOMA TREATMENT: NEW DRUGS, INSIGHTS, CHALLENGES AND TREATMENTS**
Dr. Joaquim Bellmunt Molins
Department of Medical Oncology
University Hospital del Mar-IMIM. Barcelona

COMUNICACIONES

Cáncer de Próstata

- 113 CUANDO EL PSA RESULTA ENGAÑOSO. A PROPOSITO DE UN CASO**
Antonio Viana Alonso *, José Gómez Martín *, Ángel Francisco Campos Ginés *, Alfredo José Moyano Jato *, Fernando Marcos Sánchez **
Sección de Oncología Médica. Servicio de Medicina Interna***
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. SESCAM
- 115 TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. RETIRADA DEL ANTI-ANDRÓGENO COMO SEGUNDA MEDIDA TERAPÉUTICA HORMONAL EN PACIENTES RESISTENTES AL BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO**
Antonio Viana Alonso *, José Gómez Martín *, Ángel Francisco Campos Ginés *, Alfredo José Moyano Jato *, Fernando Marcos Sánchez **
*Sección de Oncología Médica *. Servicio de Medicina Interna***
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. SESCAM
- 117 DETECCIÓN DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA**
Jose M. Arencibia, Susana Martin, Ana Bonnín
Universidad Francisco de Vitoria, Facultad de CC. Biosanitarias, Dpto. de Bioquímica y Biotecnología
- 119 CARCINOMA MICROCÍTICO DE PRÓSTATA**
Luis León, Fernández Elena, Gómez Antonio, Ihab Abdulkader, Urbano Anido, Patricia Calvo, Elena Gallardo, Karmele Areses, Rafael López
*Oncología Médica, *Oncología Radioterápica, **Anatomía Patológica*
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

- 123** **MARCADORES MOLECULARES DE ANGIOGÉNESIS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES: ESTUDIO SOBRE MATRICES DE TEJIDO**
V.1 Medina Villaamil, L.2 Valbuena Ruvira, M.3 Reboredo López, M.1 Blanco Calvo, S.1,4 Díaz Prado, M.1 Haz Conde, I.1 Santamarina Caínzos, O.3 Fernández Calvo, M.1,3 Valladares-Ayerbes, L.M.3,4 Antón Aparicio
1. INIBIC, A Coruña, España 2. Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3. Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4. Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España
- 125** **MARCADORES MOLECULARES DE APOPTOSIS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (CCR): ESTUDIO SOBRE MATRICES DE TEJIDO**
1.V. Medina Villaamil, 2.L. Valbuena Ruvira, 3.M. Quindós Varela, 3.A. Carral Maseda, 1,4.S. Díaz Prado, 1.M. Blanco Calvo, 1.I. Santamarina Caínzos, 1.M. Haz Conde, 3.M. Valladares-Ayerbes, 4.L.M. Antón Aparicio
1. INIBIC, A Coruña, España 2. Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3. Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4. Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España
- 127** **MARCADORES MOLECULARES DE INVASIVIDAD EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES: ANÁLISIS SOBRE MATRICES DE TEJIDO**
1.V. Medina Villaamil, 2.L. Valbuena Ruvira, 3.D. Dopico Vázquez, 3.O. Fernández Calvo, 1,4.S. Díaz Prado, 1.M. Blanco Calvo, 1.I. Santamarina Caínzos, 1.M. Haz Conde, 3.M. Valladares-Ayerbes, 4.L.M. Antón Aparicio
1. INIBIC, A Coruña, España 2. Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3. Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4. Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España
- 129** **EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN CÁNCER RENAL**
Luis León, Roberto García-Figueiras*, Beatriz Bernardez**, Urbano Anido, Karmele Areses
Servicio de Oncología Médica, Radiología y Unidad de Farmacia Oncológica** Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela*
- 131** **INCORPORACIÓN DE AGENTES INHIBIDORES TIROSIN KINASA (ITK) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE RIÑÓN AVANZADO (CRA): ESTUDIO RETROSPECTIVO BASADO EN LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS**
Carolina Muriel López, Emilio Esteban González, José Pablo Berros Fombella, Guillermo Crespo Herrero, Miguel Sanmamed Gutiérrez, Pablo Pardo Coto, Marta Izquierdo Manuel, María Luque Cabal, Paula Jiménez Fonseca, Angel Jiménez Lacave
Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- 133** **CARCINOMA RENAL METASTÁSICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**
Fátima Toscano Murillo, Begoña Perez Valderrama, Jerónimo Jimenez Castro
Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

V REUNIÓN
NACIONAL
DE AVANCES
EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Y CÁNCER RENAL

PONENCIAS

18 Y 19 DE JUNIO DE 2009
GUADALAJARA



SCREENING EN CÁNCER DE PRÓSTATA. ALGUNOS COMENTARIOS A LAS NUEVAS APORTACIONES

Dr. Alfredo Rodríguez-Antolín

Servicio de Urología. Unidad de Próstata

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Tras la introducción de la determinación de PSA hace 20 años como marcador tumoral prostático, la problemática entre screening y PSA se mantiene vigente, existiendo importante controversia en este apartado que a primera vista suscita algunos dilemas de todos conocidos. Primero, ¿Quién debe ser subsidiario de screening?. Segundo, ¿Influye realmente el screening en la mortalidad? Tercero, dada la relativa baja especificidad del marcador ¿no implica un enorme costo económico y de exploraciones innecesarias? Cuarto, ¿estamos considerando adecuadamente el sobrediagnóstico y sobre todo el sobretratamiento?. Quinto, ¿Tenemos los urólogos una postura clara con los tumores que diagnostiquemos encuadrables como cánceres “insignificantes” o “poco agresivos”?

Resulta curioso en este sentido, que por ejemplo en USA, la mayoría de los varones por encima de 50 años tienen realizado al menos un PSA (incluso entre la población de urólogos, algo no compartido en nuestra comunidad profesional). Esto choca con las principales recomendaciones de Sociedades y Guías de Práctica Clínica que reflejan la falta de beneficio probado del screening con PSA haciendo mención al alto riesgo de los efectos del sobrediagnóstico y sobretratamiento. De hecho, como es sabido, no existe un nivel de evidencia A que soporte la necesidad del screening. Los datos epidemiológicos más a favor de la práctica rutinaria del screening provienen del estudio del Tyrol que demuestra una significativa disminución de la mortalidad cáncer-específica en la población de screening.

Ningún profesional implicado estrechamente en el manejo del paciente con CP esperaría de todas formas la solución definitiva en el complejo tema del screenign de CP tras la publicación de los dos estudios randomizados más importantes, largamente esperados: el European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSCP) y el Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO).

LOS DOS ENSAYOS

El estudio europeo del ERSPC se basa en un seguimiento medio de casi 9 años en 7 países europeos de 72952 varones entre 55-69 años randomizados a screening (con una media de un estudio cada 4 años) frente a 89435, en el mismo grupo de edad, randomizados a la rama de control. El punto de corte para biopsia difirió entre países, siendo mayoritario por encima de 3 ng/ml. La incidencia acumulativa de cáncer fue del 8.2% en el grupo de screening y del 4.8% en el grupo control.

Doscientos catorce varones fallecieron de cáncer en el grupo de screening frente a 326 en el brazo control lo que supone una reducción relativa del riesgo de morir por cáncer de 0.80 (IC, 0.65-0.98, $p=0.04$). En términos absolutos la diferencia de riesgo fue de 0.71 muertes por 1000 varones, lo que implica el screening de 1410 varones, y de éstos el tratamiento de 48, para evitar una muerte por cáncer de próstata.

El estudio norteamericano del PLCO, mucho más homogéneo metodológicamente que el anterior, descansa en el seguimiento de 7 años sobre 76693 varones (55-74 años) de 10 centros, randomizados a screening anual (38343) o control usual (38.350) siendo 4 ng/ml el punto de corte para biopsia. Después de 7 años de seguimiento la incidencia de cáncer fue de 2820 en el grupo de screening y de 2322 en el control lo que equivale a 116 por 100.000 varones frente a 95 /100.000 (ratio 1.22, IC 95% 1.16-1.29). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al número de fallecimientos a 10 años que fue muy bajo tras este seguimiento (92 vs 82) con un ratio de 1.13 (IC 95% 0.75-1.70).

PUNTOS DE INTERÉS Y DE DISCUSIÓN

Indudablemente en los próximos meses/años estos dos estudios serán ampliamente diseccionados y debatidos. Sin duda, sus puntos fuertes son el número de pacientes, el hecho de que ambos son randomizados, ambos diseñados con intención de tratar, y una indudable calidad de los equipos implicados.

El principal punto débil del estudio europeo es su inhomogeneidad, con diferentes países, diferentes puntos de corte de PSA y diferentes seguimientos. En segundo lugar, la reciente publicación (que realmente supone un tercer análisis intermedio) muestra una reducción de mortalidad marginalmente significativa de 0.04, y finalmente los propios investigadores reconocen, como se ha mencionado anteriormente, que se requiere el screening de 1400 varones, y lo que es peor el tratamiento de 48, para prevenir una muerte por cáncer.

El estudio norteamericano, por su parte, mantiene un punto de corte de biopsia en 4 ng/ml, que casi con toda seguridad hubiera sido disminuido hoy día como criterio de biopsia, o al menos ajustado a edad. Por otro lado, se trata de un estudio con una gran contaminación: el 85% de los pacientes en el brazo de screening documentaron PSAs los años previos a enrolarse, frente al 52% del grupo control. Como consecuencia no resulta sorprendente el modesto incremento (20%) de tumores diagnosticado en el brazo de screening. De manera añadida, el relativo corto periodo de seguimiento, y sobre todo el ínfimo porcentaje de muertes por cáncer a 10 años hace difícil establecer robustas conclusiones en este sentido.

¿QUÉ PODEMOS DECIR A NUESTROS PACIENTES?

Las primeras conclusiones que uno puede sacar al leer los artículos son: Una, la mortalidad a 10 años en población de screening es muy modesta, lo que implica no recomendarlo a poblaciones con menos expectativa de vida. La segunda, en mi opinión, a la vista de los resultados es mantener un obligado escepticismo y reserva ante la recomendación arbitraria y difusa de este test ya que un programa de screening requiere mayor efectividad de la demostrada en estos estudios. Si

habláramos de otros tumores, estos datos de beneficio de mortalidad probablemente inclinaran la balanza del riesgo-beneficio a la realización de un programa de screening. En un tumor, como el de próstata, con el importante riesgo de sobrediagnóstico y los prolongados periodos de anticipación diagnóstica (5.4 a 6.9 años) la balanza no está tan clara.

De cualquier forma, no es esperable ningún cambio próximo de política en la práctica clínica diaria derivada de la lectura de estos dos ensayos. Aunque suene a tópico, la decisión del clínico debiera ser comentada y contrastada con un paciente aceptablemente informado que comprendiera los potenciales beneficios y las importantes desventajas. Son imprescindibles estudios ulteriores de calidad de vida y coste-eficacia que nos puedan ayudar en la reflexión.

Lo que no parece ofrecer dudas en la discusión de screening sí, screening no, es que seguramente diagnostiquemos muchos más pacientes de cáncer, pero muchos de ellos no deban ser tratados y no mueran a consecuencia de su tumor. Desafortunadamente el gran reto que tenemos estriba en reconocer, a través de biología molecular, los cánceres que matarán al paciente de los que podrían ser subsidiarios de vigilancia que no provoquen demérito en los años de vida a la hora de tomar una correcta decisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Moul JW, Mouraviev V, Sun L, Schroeck FR, Polascik TJ. Prostate cancer: the new landscape. *Curr Opin Urol* 2009;19:154.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner J et al. Tyrol prostate cancer demonstration project early detection treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU* 2008;101: 809-16.
- Andriole GL, Crawford E, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- Barry MJ. Screening for prostate cancer:the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-4.
- Holmberg L. Prostate cancer screening: the need for problem-solving that puts men's interest first. *Eur Urol* 2009 in press.
- Pienta KJ. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening:20 years later. *Urology* 2009;73 (S5A):11-20.

AVANCES EN CIRUGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: CRIOTERAPIA

Dr. Jesús María Golbano Ablanque

Servicio de Urología

Hospital General Universitario. Guadalajara

La Prostatectomía Radical (PR) se considera el gold estándar en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de forma que el resto de las técnicas aplicadas para el tratamiento de esta neoplasia, fundamentalmente la radioterapia, deben ser comparadas con la cirugía para validar sus resultados.

Durante los últimos años se ha avanzado en la realización de técnicas menos invasivas con las que, además de igualar y/o mejorar los resultados obtenidos en cuanto a control de la enfermedad se minimizaran los efectos secundarios tras su realización, fundamentalmente en el aspecto de la continencia y disfunción eréctil.

Fruto de estos avances es el desarrollo de la Prostatectomía Radical Laparoscópica (PRL), ampliamente implantada en muchos de los Servicios de Urología de España, así como la Prostatectomía Radical Robótica (PRR) que aporta indudables mejoras fundamentalmente a la conservación de los nervios responsables de la erección técnica que tan solo los costes de adquisición y mantenimiento del Robot quirúrgico (da Vinci) han impedido una mayor implantación en nuestro medio.

De forma paralela los tratamientos radioterápicos han sufrido numerosas modificaciones para aplicar una mayor dosis de tratamiento disminuyendo los efectos adversos en órganos vecinos. Así de las mejoras introducidas a la Radioterapia Externa convencional han derivado otros procedimientos y hoy contamos con la Radioterapia Externa Conformada, Radioterapia Externa de intensidad Modulada, Braquiterapia de Alta y Baja Tasa, combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia, etc. A todos estos procedimientos se han añadido otros procedimientos mínimamente invasivos como los Ultrasonidos de Alta Intensidad (HIFU) y la Crioterapia.

La aplicación del frío sobre los tejidos para el tratamiento de enfermedades en el hombre se viene realizando desde la antigüedad; existen reseñas del año 2.500 a. C. de la utilización de hielo para disminuir el dolor aunque fue Arnott en Inglaterra (1840) el primero en utilizar la Crioterapia en el tratamiento de los tumores. En los comienzos de siglo 20 la utilización de gases líquidos para la congelación de tejidos permitió su uso en el tratamiento de afectaciones cutáneas y de la cavidad oral. En los años 60 comenzaron a fabricarse los primeros instrumentos para criocirugía si bien la falta del control adecuado en cuanto a control local de temperatura y tejidos afectados hizo que esa técnica cayera en desuso. Actualmente el hecho de haberse diseñado modernos aparatos de crioablación que controlan de forma exacta la temperatura alcanzada y la ecografía transrectal que permite un control guiado del procedimiento ha permitido desarrollar este tipo de tratamiento

de forma que desde 1999 la Crioterapia ha sido aprobada por Medicare como opción terapéutica para el tratamiento percutáneo del cáncer de próstata¹.

La Crioablación se define como la congelación y la desvitalización in situ del tejido, realizado de manera y controlado de manera precisa para producir una zona previsible de necrosis, destruir la lesión y dejar un margen apropiado de tejido circundante².

Desde las primeras publicaciones que muestran series de pacientes con largo tiempo de seguimiento tratados con Crioterapia³⁻⁴, han sido numerosos los trabajos publicados sobre esta forma de tratamiento entre las que se incluyen series que incluyen datos multicéntricos^{5, 6,7} y revisiones de conjunto^{8, 9}, si bien la mayor parte de los trabajos publicados se refieren a los resultados de esta técnica en los fracasos bioquímicos tras radioterapia con biopsias prostáticas positivas^{10, 11,12}.

De la lectura de los mismos se desprende que esta modalidad de tratamiento proporciona un buen control de la enfermedad¹³ comparativamente con otras terapias (prostatactomía, braquiterapia, radioterapia conformada, etc.) con mínimos efectos secundarios disminuyendo el riesgo de incontinencia, lesiones rectales y fistulas urinarias cuando se la compara con la PR de rescate ante los fracasos de radioterapia.

El consenso actual sobre las indicaciones fundamentales de la Crioterapia en el tratamiento del CP serían:

- Pacientes ancianos no susceptibles de ser tratados quirúrgicamente.
- Pacientes con fracaso bioquímico tras tratamiento radioterápico, que cumplieran los criterios: PSA < 10 ng/ml, biopsia positiva, estudio de extensión negativo y expectativa de vida > 10 años (AUA. Orlando, 2008).
- Pacientes de riesgo alto (alto estadio, PSA > 10, Gleason > 7) en los que no se propondría la realización de una PR.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Prepelica, K., Okeke Z., Murphy A., Katz A.: Cryosurgical Ablation of the Prostate: High-Risk Patient Outcomes. *CANCER* April 15, 2005;103 (8):1625.
- ² Patel, B.C.: *J. Surg.Oncology*. 1966; 63:256.
- ³ Bonney, W.W., Pallon, B., Gerner, W.L: Cryosurgery in prostatic cancer: survival. *Urology*. 1982; 19: 37.
- ⁴ Wong, W.S., Chinn, D., Chinn, M.: Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: results and complications. *Cancer*. 1997; 79: 963.
- ⁵ Long, J.P, Bahn, D., Lee, F. y cols.: Cryosurgery for prostate cancer. Improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobes. *Urology* 2001. 54:135,199.
- ⁶ Han, K.R., Cohen, J.K., Miller, R.J. y cols.: Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J. Urol*. 2003; 170:1.126.
- ⁷ Lugnani, F. Zanconati, F.: Targeted cryoablación of the prostate: 11 years outcomes in Primary Treatment of Prostate cancer. Wath happened top my 57 patients?. *International Society of Cryosurgeryu*. Corfu. Grecia. Octubre 2004.

- ⁸ Escudero, A., Arias, F., Rodríguez-Patrón, R. García, R.: Criocirugía (tercera parte). Revisión de la literatura y nuestra experiencia (I). *Arch. Esp. Urol.* 2005, 58(9): 873.
- ⁹ Escudero, A., Arias, F., Rodríguez-Patrón, R. García, R.: Criocirugía (tercera parte). Revisión de la literatura y nuestra experiencia (II). *Arch. Esp. Urol.* 2005, 58(10): 1.003.
- ¹⁰ Ghafar, M.A., Jonson, C.W., De La Taille, A. y cols. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *J Urol.* 2001; 166: 1.333.
- ¹¹ Izawa, J.L., Madsen, LT, Scott, S.M. y cols.: Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J.Clin.Oncol.* 2002, 20: 2.664.
- ¹² Katz, A.E., Prepelica, K., Masson P. y cols .. Salvage cryosurgical ablation of the prostate (TCAP) for patients receiving radiation: 10 years experience. *J. Urol.* 2005; 173: 1.662.
- ¹³ Katz A.E. and Rewcastle, JC. The current and potential role of cryoablation as a primary therapy for localized prostate cancer. *Current Oncology Reports* 5(3) pp. 231–8 (2003).

AVANCES EN LA RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dra. Almudena Zapatero Laborda

Servicio de Oncología Radioterápica

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los últimos 20 años han representado un período de grandes cambios en el tratamiento del CP localizado con avances significativos en el desarrollo y aplicación de las diversas formas de RT. Consecuentemente, la llamada RT convencional ha sido ampliamente sustituida por formas más sofisticadas de RT externa (RTE): la RT conformacional tridimensional (RTC3D) y más recientemente por una forma más sofisticada de RTC3D, la denominada radioterapia con modulación de intensidad (IMRT). Otros avances se han realizado en otras modalidades de RT: nos referimos la RT conformada con protones o neutrones. De forma alternativa, la próstata puede ser irradiada directamente usando BQ, ya sea en monoterapia o como sobreimpresión tras RTE usando bien implantes permanentes (baja tasa de dosis) o temporales (alta tasa de dosis).

RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL 3D – INTENSIFICACIÓN DE DOSIS – RADIOTERAPIA CON MODULACIÓN DE INTENSIDAD

La probabilidad de control local con radioterapia está directamente relacionada con la dosis total y la precisión técnica con la que se administra esta dosis en el volumen blanco. Hasta hace dos décadas, la proximidad de órganos críticos (fundamentalmente vejiga y recto) venía limitando la dosis prescrita a 65-70 Gy. En un esfuerzo encaminado a reducir la dosis a los tejidos sanos, se desarrolló y afianzó a lo largo de la década de los noventa la tecnología de radioterapia conformacional tridimensional (RTC3D), de forma que en la actualidad la RT convencional ha sido enteramente sustituida por la RTC3D que hoy en día se considera el tratamiento estándar.

Múltiples estudios aleatorizados y no aleatorizados han mostrado una mejoría en el control con el empleo de dosis altas de RT en CP. Hasta la fecha, se han publicado al menos 6 ensayos aleatorizados que han investigado el efecto de la intensificación de dosis con RTE en cáncer de próstata.^{1,2,3,4,5,6} Cinco de los seis ensayos aleatorizados demostraron un beneficio significativo en control bioquímico del orden del 15%-20% con dosis elevadas de irradiación.

Este beneficio que inicialmente fue más patente en pacientes con CP de riesgo intermedio y alto, es aplicable a todos los grupos pronósticos.^{15,7,8,9} La prolongada historia natural del CP hace necesario esperar largos seguimientos para determinar si este beneficio en el control bioquímico se traducirá en un aumento en la supervivencia cáncer específica y libre de metástasis, si bien esta correlación parece cada vez más evidente a la luz de estudios recientes.^{10,11} De hecho, una revisión sistemática de 38 estudios publicados entre 1990 y 2003 mostró un claro beneficio en supervivencia global con

la intensificación de dosis de RT, estimándose un aumento de un 10-11% en la supervivencia a 5 años cuando la dosis equivalente se incrementa de 70 Gy a 80 Gy. Finalmente, una revisión Cochrane confirmó que la intensificación de dosis con RTC3D incrementa el control bioquímico de los pacientes con cáncer de próstata sin aumentar la toxicidad a pesar del aumento de la dosis.

A pesar de la nueva tecnología de RTC3D, las distribuciones de dosis resultan sub-óptimas cuando se pretende alcanzar una dosis >78 Gy. A mediados de los noventa, el desarrollo de los colimadores multiláminas (MLC) dinámicos y de los sistemas de planificación inversa permitió la implementación de la IMRT, una forma especialmente avanzada de desarrollar tratamientos conformados.

La hipótesis de trabajo a mediados de los ochenta fue que la optimización en la distribución de dosis obtenida mediante IMRT facilitarían la escalada de dosis por encima de los 80 Gy a la vez que reduciría la dosis en vejiga y recto, resultando todo ello en una mejoría del control local y una disminución en las complicaciones. Los resultados tanto de los estudios pre-clínicos como de los primeros estudios clínicos no solo mostraron su factibilidad sino también confirmaron la hipótesis de una disminución en la toxicidad cuando se comparó IMRT con RTC3D.^{13,14,15}

Desde entonces, varias instituciones han publicado excelentes resultados. La incidencia de complicaciones rectales tardías grado 2 y 3 oscilan entre el 5-20% y 1-3% respectivamente, y de complicaciones urinarias grado 2 y 3 entre el 10-20% y <5% respectivamente. Los correspondientes resultados de control bioquímico a 5 años son del 80-85% (90-100% para pacientes con CP de riesgo bajo, 75%-94% para riesgo intermedio y 70-74% para riesgo alto).^{16,17,18,19}

RADIOTERAPIA GUIDADA POR IMAGEN

La necesidad de administrar dosis elevadas de radiación para erradicar la enfermedad tumoral ha conducido al empleo de volúmenes de irradiación gradualmente más pequeños. Esto a su vez, conlleva la necesidad de un mejor conocimiento y comprensión y una mayor precisión en la localización tumoral, su forma y la de los órganos sanos adyacentes.

Para ser óptimamente efectiva, la RT de alta precisión requiere una precisa localización del volumen de tratamiento y diseño de los márgenes de seguridad teniendo en cuenta las variaciones en la posición no solo del paciente, sino de los órganos internos (movimiento y deformación). Con este objetivo último se han desarrollado diversas tecnologías que permiten localizar mediante sistemas sofisticados de imagen la posición de la próstata diariamente y ajustar la irradiación en concordancia. Al conjunto de estas tecnologías y su procedimiento se denomina RT guiada por imagen (IGRT).

Entre otras, las tecnologías más frecuentemente aplicadas para conseguir estos objetivos incluyen: el empleo de ecografía transabdominal (BAT) de forma diaria previo al tratamiento, la inserción diaria durante el tratamiento RT de un balón endorectal (ERB), la detección mediante un sistema de imagen portal electrónica (EPID) de marcadores fiduciales intraprostáticos (semillas de oro), el uso de transpondedores electromagnéticos, la detección mediante cámaras de marcadores infrarrojos superficiales o los sistemas tomográficos integrados en las unidades de tratamiento (kV-MV Cone Beam CT).

CONTROVERSIAS

La continua innovación en el campo de la RT deja abiertas las puertas para nuevas controversias. En la actualidad no existe un claro consenso sobre cual modalidad de tratamiento radioterápico (RTE con IMRT-IGRT, BQ de implante permanente o temporal y sus combinaciones con RTE) es la mejor. Parece claro que subgrupos de pacientes se beneficiarán de una u otra modalidad. Por otro lado y a diferencia de lo que ocurre en cirugía, la efectividad del tratamiento radioterápico puede potenciarse en pacientes seccionados con la asociación de HT. Sin embargo a pesar del efecto citorreductor de la DA neoadyuvante, no ha sido posible traducir esta reducción del volumen prostático en una disminución en la toxicidad, ni tampoco en un beneficio en control local o en supervivencia cuando se combina con BQ, a diferencia de lo que ocurre con RTE. Otras cuestiones controvertidas pendientes de respuesta son entre otras, cuál es el fraccionamiento idóneo, el papel de la irradiación ganglionar profiláctica o el mejor esquema de tratamiento combinado hormono-radioterapico adaptado a grupos de riesgo y en el contexto de una RT de altas dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005;92:488–98.
- ² Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM et al. Dose response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990–6.
- ³ Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097–105.
- ⁴ Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192.
- ⁵ Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:3–12.
- ⁶ Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233–9.
- ⁷ Zapatero A, Valcárcel F, Calvo FA, Algás R, Béjar A, Maldonado J, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23:6561–8.
- ⁸ van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC et al. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:5343–5.
- ⁹ Almudena Zapatero, Mario A. López, Ricardo Minguez, Feliciano García-Vicente. Dose-escalation with three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Is more dose really better in high-risk patients treated with androgen deprivation? *Clin Oncol* 2006.18:600-7.
- ¹⁰ Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:2740-6.

- ¹¹ Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2008;179:1368-73.
- ¹² Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:341-6.
- ¹³ Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T et al: Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:721-30.
- ¹⁴ De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-48.
- ¹⁵ Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM et al: Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-9.
- ¹⁶ De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, et al: Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007;82:160-6.
- ¹⁷ Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:330-7.
- ¹⁸ Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.
- ¹⁹ Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1053-8.

NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA CON HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA

Dr. Albert Font Pous

Servicio de Oncología Médica

Hospital Germans Trias i Pujol (ICO). Barcelona

En la actualidad está bien establecido que la quimioterapia, con esquemas basados en docetaxel, mejora la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormono-resistente ^{1,2}. Sin embargo, el impacto de la quimioterapia en estadios iniciales del cáncer de próstata no ha sido demostrado a pesar de que numerosas evidencias indican que el cáncer de próstata puede ser una enfermedad sistémica incluso en los estadios iniciales. Recientemente, diversos estudios han demostrado la presencia de células tumorales circulantes en sangre y en la médula ósea, tanto en pacientes con cáncer de próstata en estadios precoces como en estadios avanzados ^{3,4}. La detección de células tumorales en médula ósea se ha asociado a un mayor riesgo de recidiva bioquímica y al desarrollo de metástasis a distancia ^{5,6}. Asimismo, estudios preclínicos han demostrado la presencia de células tumorales hormono-resistentes en estadios precoces de la enfermedad ⁷. Por otro lado, aunque un elevado porcentaje de pacientes con un cáncer de próstata localizado pueden presentar un buen pronóstico con un tratamiento local, los pacientes clasificados de alto riesgo con niveles de PSA > 20 ng/ml, índice de Gleason superior a 7 y/o estadio clínico T3 presentan un tasa de recidiva bioquímica superior al 50% y un riesgo de mortalidad específica por cáncer 14 veces superior respecto a los pacientes de bajo riesgo, independientemente del tratamiento local administrado ⁸. En estos pacientes el tratamiento hormonal seguido de prostatectomía, aunque ha demostrado una reducción significativa en la afectación de los márgenes de resección quirúrgica, no mejora el riesgo de recidiva tumoral ⁹⁻¹¹.

En los últimos años, diversos estudios han analizado en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia o prostatectomía. Estos estudios demuestran que la quimioterapia preoperatoria es factible y no incrementa de manera significativa el riesgo de complicaciones postoperatorias ¹², aunque presentan limitaciones que impiden obtener conclusiones sobre el beneficio del tratamiento neoadyuvante. Por un lado, en la mayoría de estudios el número de pacientes incluidos es escaso, se han empleado tratamientos heterogéneos con diferentes esquemas de quimioterapia y, especialmente, el escaso número de respuestas completas patológicas obtenidas ponen en duda la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de próstata. Sin embargo, el estudio que ha incluido hasta la actualidad un mayor número de pacientes, publicado recientemente por Chi y cols ¹³, aporta datos relevantes sobre el papel de la quimioterapia preoperatoria en el cáncer de próstata. En este estudio, 72 pacientes de alto riesgo recibieron 6 meses de tratamiento preoperatorio con docetaxel semanal combinado con tratamiento hormonal. En 3 pacientes se evidenció una respuesta completa patológica (RCp) y 16 pacientes presentaban únicamente

restos tumorales en menos del 5% del volumen prostático. En estos 19 (29%) pacientes con una respuesta patológica significativa la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 89%, mientras que en la serie global un 30% de pacientes presentaron recidiva bioquímica con un seguimiento medio de 42 meses. Estos resultados coinciden en gran medida con el estudio de Mellado y cols ¹⁴. En este estudio 57 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo fueron tratados con 3 meses de docetaxel semanal y bloqueo androgénico. En 51 pacientes se realizó prostatectomía radical objetivando RC p en 3 (5%) pacientes y una respuesta patológica significativa (tumor en menos del 10% del volumen prostático) en 10 (18%) pacientes. Con un seguimiento medio de 36 meses, un 31% de pacientes han presentado recidiva bioquímica y/o clínica. En ambos estudios se objetivó un buen perfil de toxicidad y la prostatectomía radical no se asoció a un mayor número de complicaciones postoperatorias. Por tanto, estos 2 estudios llevados a cabo en un número considerable de pacientes demuestran que el tratamiento preoperatorio con quimio-hormonoterapia es factible y obtiene un porcentaje significativo de respuestas patológicas. En la actualidad el estudio fase III del CALGB que compara un esquema preoperatorio de docetaxel y hormonoterapia con la prostatectomía sola establecerá el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes de alto riesgo. Otros estudios fase III que se están llevando a cabo en la actualidad analizan el impacto de la quimioterapia en combinación con radioterapia y también el papel de la quimioterapia adyuvante tras prostatectomía. Finalmente, en los últimos años diversos estudios fase I-II están analizando el papel de los nuevos agentes biológicos de los estadios precoces del cáncer de próstata ^{15,16}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Tannock IF, et al. N Engl J Med 2004;351:1502.
- 2 Petrylak DP, et al. N Engl J Med 2004;351: 1513.
- 3 Morgan TM, et al. Clin Cancer Res 2009;15:677.
- 4 Olmos D, et al. Ann oncol 2009;20:27.
- 5 Weckermann D, et al. J Clin Oncol 2009;27:1549.
- 6 Köllermann J, et al. J Clin Oncol 2008;26:4928.
- 7 Sokoloff MH, et al. J Urol 2004;172:2539.
- 8 D'Amico AV, et al. J Clin Oncol 2003;21:2163.
- 9 Gleave M, et al: J Urol 2003;169:690a.
- 10 Soloway MS, et al. J Urol 1995;154:424.
- 11 Aus G, et al. J Urol 1998;159:2013.
- 12 Gleave M, et al. J Clin Oncol 2005;23:8186.
- 13 Chi KN, et al. J Urol 2008;180:565.
- 14 Mellado et al. Br J Cancer 2009 (enviado para publicación).
- 15 Vuky J, et al. Cancer 2009;115:784.
- 16 Sonpavde G, et al. Cancer 2007;110:2628.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO HORMONAL: PRIMERA LÍNEA, SEGUNDA LÍNEA Y TRATAMIENTO INTERMITENTE; ¿PODEMOS DISMINUIR LA TOXICIDAD?

Dr. Rafael Antonio Medina López

Unidad de Urología-Oncológica

UGC Urología-Nefrología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La actitud terapéutica a tomar frente al cáncer de próstata dependerá del estadio en el que se realice su diagnóstico. En los tumores avanzados el tratamiento de elección es la *deprivación androgénica*, dado que el desarrollo del cáncer de próstata depende en gran medida de la presencia de andrógenos. Con el objetivo de actuar sobre esta dependencia, las manipulaciones hormonales que se emplean se fundamentan principalmente en la supresión de la testosterona para poder controlar el crecimiento del tumor dependiente de los andrógenos.

Con la castración intentamos bloquear la dependencia hormonal de la próstata para desarrollarse, crecer o diferenciarse. En este sentido, los andrógenos se constituyen en los principales reguladores de la proliferación y muerte celular en la próstata normal, es decir, de su homeostasis ¹. La privación de andrógenos activa una cascada de muerte celular programada que se caracteriza por una sucesión de acontecimientos moleculares, bioquímicos y morfológicos que llevan a la degradación irreversible del ADN genómico ².

El objetivo del bloqueo hormonal será conseguir el máximo control de la enfermedad, con el mínimo de efectos secundarios y con un coste-beneficio razonable, dado que en Europa, en nuestros días, éste será el tratamiento de entrada en aproximadamente el 10-15% de los tumores prostáticos.

Para lograr entender las diferentes opciones de deprivación androgénica, es necesario conocer el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-testicular.

DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

1. Castración Quirúrgica

La castración quirúrgica consiste en la orquiectomía bilateral, actuando, por tanto, en el último escalón del eje, eliminando casi completamente de esta forma la testosterona sérica. Con los años, la introducción de nuevas moléculas con buen perfil farmacológico, han modificado substancialmente la utilización de este modelo de deprivación androgénica, y no es extraño constatar en la actualidad que para el paciente representa una opción psicológicamente mal aceptada.

2. Bloqueo hormonal farmacológico

En nuestro días, la manipulación hormonal se basa fundamentalmente en el uso de inhibidores de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o de antiandrógenos no esteroideos, que bloquean los efectos de la testosterona en el ámbito celular ³, aunque existen otros tipos de fármacos que han quedado relegados en la practica diaria a un plano mucho menos relevante, como los antiandrógenos esteroideos (acetato de ciproterona), los inhibidores de la esteroidogénesis (aminoglutetimida, ketoconazol), o los estrógenos (dietilestilbestrol). En la actualidad, existen nuevas líneas de tratamiento en desarrollo, fundamentalmente basadas en antagonistas de la LHRH.

2.1. Análogos de la LHRH

El empleo de estos fármacos en monoterapia supone la **castración médica** como tal. Poseen una acción bifásica, en una fase inicial elevan transitoriamente los niveles de gonadotrofinas y de testosterona, lo cual puede traducirse en un empeoramiento inicial de la enfermedad, estimado en un 8-32 % de los pacientes. Posteriormente, tras 2-4 semanas de tratamiento, se reducen los valores hormonales hasta niveles de castración, si se mantienen las dosis adecuadas, en más del 95% de los pacientes ⁴.

2.2. Antiandrógenos no esteroideos

Los antiandrógenos no esteroideos poseen una acción periférica, puramente competitiva con la hormona, comportándose como potentes antagonistas de la dihidrotestosterona en el receptor de andrógenos.

2.3 Antagonistas de la LHRH

Existen estudios experimentales y clínicos que apuntan hacia la posibilidad del empleo de estos fármacos tanto en el cáncer prostático como en la HBP. Su mecanismo de acción es un bloqueo competitivo de los receptores de la LHRH. Provocan un descenso de la testosterona a rangos de castración, así como disminución del PSA ⁵.

MODALIDADES DE BLOQUEO HORMONAL

Desde hace tiempo existe un debate, aún abierto, sobre la mejor forma de bloqueo hormonal en los pacientes en los que este encuentra indicado, fundamentalmente en torno a tres ejes:

1. Bloqueo hormonal máximo (BAM) frente a la castración simple. Consistente en la asociación de un análogo de la LHRH con un antiandrógeno. Esta práctica clínica ha sido muy debatida, pero en la actualidad parece que la evidencia científica se inclina hacia la utilización de monoterapia con análogos de la LHRH ⁶.

2. Intermitencia como opción adecuada. Consiste en la instauración de una deprivación androgénica hasta alcanzar el nadir de PSA o en su caso un nivel determinado de PSA (siempre menor al del diagnóstico), suspendiéndola en este momento, hasta que el PSA vuelva a progresar, momento en el que reiniciaremos el tratamiento hormonal. Este planteamiento intenta mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir los costes y al menos, mantener la supervivencia.

Hasta hace muy poco se consideraba su uso estrictamente en el ámbito de la investigación, pero la Guía Europea de 2009 recoge su uso en determinado perfil de pacientes ⁷.

3. Instauración precoz o diferida del tratamiento. Este debate se plantea fundamentalmente en pacientes con carcinoma avanzado y asintomáticos. Una reciente revisión sistemática realizada en base a ensayos clínicos sobre terapia precoz vs diferida en pacientes con enfermedad localmente avanzada, muestra que el tratamiento precoz reduce la mortalidad global, así como la mortalidad específica, la progresión global, la progresión local y la diseminación a distancia ⁸.

TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LINEA

Una vez definida la progresión de PSA, a pesar del tratamiento hormonal de primera línea, se deben realizar diferentes maniobras hasta el desarrollo completo de una situación de hormonorefractariedad (HRPC). De forma secuencial como opciones terapéuticas se pueden considerar, desde la mera observación hasta las maniobras hormonales consideradas de segunda o tercera línea:

1. Terapias de disminución de antiandrógenos:

- Inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenal (aminoglutetimida, ketoconazol, abiratorone)
- Estrógenos (DES) y estrógenos transdermales
- Corticosteroides
- Inhibidores de la 5 alfa-reductasa
- Progestágenos
- Otros: liarazol, antagonistas de la LHRH, castración quirúrgica.

2. Terapias dirigidas a antagonizar el receptor androgénico

- Antiandrógenos periféricos (retirada, cambio o adición)
 - Bicalutamida
 - Hidroxiflutamida
 - Nilutamida
- Nuevos antagonistas del receptor androgénico (RA)
 - Inhibidores HSP 90 (7-AAG)
 - Inhibidores HDCAC (histona deacetilasa)
 - Inhibidores de quinasas (gefitinib, transtuzumab,...)

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Isaacs JT: Role of androgens in prostatic cancer. *Vitam Horm* **1994**; 49: 433.
- ² Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT: Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* **1996**; 28: 251-65.
- ³ Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogue. *N Engl J Med* **1991**; 324: 93-103.

- ⁴ Mongiat-Artus P, Teillac P. Role of Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists and Hormonal Treatment in the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol Supp* **2005**; 4: 4-13.
- ⁵ Schally AV. Luteinizing hormone.releasing hormone analogues and hormone ablation for prostate cancer: state of art. *BJU International* **2007**; 100 Supp 2: 2-4.
- ⁶ Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockated for advanced prostate cancer (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*. 14 Januery **1999**.
- ⁷ Guidelines on Prostate Cancer. EAU. Update March **2009**. www.uroweb.org
- ⁸ Boustead G, Edwards EJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advnaced prostate cance: a meta-analysis of randomized trials. *BJU International* **2007**; 99 (6): 1383-98.

MODELOS DE RESISTENCIA ASOCIADA AL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

Dra. M^a José Ribal Caparrós

Servicio de Urología

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

El receptor de andrógenos (RA) es miembro de la familia de receptores esteroideos/tiroideos/ácido retinoico que se unen a elementos de respuesta específicos en genes diana regulando así la transcripción. En la próstata en desarrollo, sólo las células estromales expresan RA sugiriendo que la regulación androgénica sería mediada vía las células estromales. En la próstata normal de un individuo adulto, el RA se encuentra principalmente en el epitelio de las glándulas prostáticas aunque también se puede encontrar en el estroma. Sin embargo, en muestras de cáncer de próstata la presencia del RA en las células epiteliales es heterogénea y tiende a disminuir notablemente sobretodo en tumores indiferenciados. El gen del RA esta localizado en el cromosoma Xq11-12. El RA es un factor de transcripción activado pro ligando. La proteína es de 105 kDa y está compuesta, como la mayoría de receptores esteroideos de n dominio C-terminal de unión a hormona, un dominio de unión al DNA y un dominio transactivación. Está localizado como monómero en el citoplasma de las células formando un complejo con proteínas heat-shock (HSPs) que lo mantienen inactivo. Al unirse a los andrógenos, el RA cambia de conformación y se libera de las HSPs. De esta manera puede sucederse la fosforilación, dimerización y translocación al núcleo, donde el complejo se une a los elementos de respuesta a andrógenos (ARE) de los genes diana (fig. 1). La testosterona (T) entra en la célula prostática desde el torrente sanguíneo por una membrana de difusión siguiendo un gradiente de concentración. La T es transformada en dihidrotestosterona (DHT) dentro de la célula por el enzima 5-alfa-reductasa. El receptor de andrógeno (RA) es una proteína intracelular capaz de unirse a DHT y otros andrógenos. Una vez unido a DHT es cuando el RA cambia de conformación perdiendo afinidad por hsp90 y formando homodimeros con otras parejas DHT-AR. La interacción del homodímero RA y los ARE da lugar a la atracción de otros coactivadores que interactúan con la maquinaria de transcripción genética. Este proceso aumenta la transcripción genética. El aumento de transcripción de los genes andrógeno-dependientes da lugar al aumento de proteínas específicas que conducen a la célula a entrar en división. El proceso de transición a la hormono-independencia es un proceso complejo que incluye tanto la adaptación y regulación de genes que permiten la proliferación celular a pesar de la privación hormonal, como la selección y crecimiento de clones celulares pre-existentes de células andrógeno-insensibles. SELECCIÓN CLONAL: El epitelio prostático normal está compuesto de la yuxtaposición de diferentes tipos celulares con hormonosensibilidades distintas. Incluye las células stem-cell basales andrógeno independientes, las células secretoras liminales andrógeno dependientes y las células de transición andrógenos independientes pero andrógeno sensibles.

En el cáncer prostático existe un desequilibrio en la proliferación del epitelio o reducción de la apoptosis del mismo, tanto del basal como del luminal. El cáncer prostático se compone de un

espectro variado de células con distintas hormonosensibilidades aun antes de iniciar el tratamiento hormonal. Durante la privación hormonal se puede suceder la expansión de las clonas celulares hormono independientes.

Como aparece la hormonorresistencia se explica por diferentes hipótesis: De entrada queda descartado que desaparezca RA porque se detecta hasta en CaP metastáticos. Así posible explicaciones para el crecimiento tumoral a pesar de la ausencia de andrógenos son: 1- Amplificación del RA, 2-Mutación del RA, 3-Se mantiene la vía del RA a pesar del bajo nivel de andrógenos condicionado por el bloqueo (a-RA hiperreactivo, b-Activación del RA por factores crecimiento) o finalmente 4-Las células prostáticas se regulan por otros mecanismos independientes del RA. La proliferación ocurre por otras vías distintas a las del RA aunque la vía RA permanezca activa.

Amplificación del AR: Se ha podido constatar en el 30% de los tumores recidivados post tto hormonal. La amplificación del RA resulta en una sobre expresión de la proteína. Si bien en un 20% de los casos en que existe amplificación no se constata sobreexpresión de la proteína. La amplificación del RA no es frecuente en el tumor primario mientras que aparece en 1/3 de los hormonorrefractarios. Es decir la amplificación del RA sólo se detecta en pacientes que han sido tratados. La sobreexpresión del RA permite la activación del RA y proliferación celular en un medio con bajos niveles de andrógenos. La amplificación del RA se asocia a una mejor respuesta al bloqueo máximo y con un más rápido descenso en los niveles de PSA al instaurar el tratamiento. Las **mutaciones** se detectan en 10-20% de los CaP y se han detectado más *in vitro* que *in vivo*. Pueden ocasionar que el RA no requiera la DHT para unirse a los ARE o que incluso pueda activarse por sustancias diferentes como por ejemplos los mismos antiandrógenos. Las mutaciones en el ligand binding domain son las que hacen que el RA pueda ser activado por estrógenos y antiandrógenos. Se han apreciado mutaciones en el RA de muestras obtenidas de metástasis (médula ósea). Esto implica la posible participación de la mutación del RA en el proceso de diseminación si bien puede traducir también simplemente la inestabilidad genética inherente a los tumores diseminados. Existe la posibilidad que la vía del AR se mantenga activa aun a pesar del bajo nivel de andrógenos y eso se explica o bien por una hipersensibilidad del RA o por la activación del RA por factores crecimiento. El **RA hiperreactivo** significa que los genes andrógeno-dependientes son activados a pesar del bajo nivel de andrógenos. Se ha demostrado *in vitro* que en determinados tumores hormonorresistentes la concentración de DHT necesaria para la activación del RA es 4 veces menor que la necesaria en tumores hormonosensibles. También se ha postulado que existe una mayor estabilización del RA, su localización intranuclear y la capacidad de regulación autocrina.

Es decir las células prostáticas tumorales son capaces de convertir los andrógenos adrenales en DHT dentro de la misma célula o incluso obtener DHT a partir de colesterol (producción autocrina) de forma que a pesar de los bajos niveles de andrógeno en sangre existe alta concentración de testosterona intracelular. Los cofactores son proteínas que se unen al RA o al complejo formado por el RA aumentando o disminuyendo su actividad transcripcional. Los cofactores promueven la hormonorresistencia al aumentar la actividad transcripcional del RA aun en ausencia de andrógenos.

También pueden permitir la unión del RA a otros ligandos como estrógenos y antiandrógenos. La hipótesis **de activación del RA por factores de crecimiento** significa que el RA puede ser activado en ausencia de andrógenos por otras vías de señalización activas en los tumores andrógeno-independientes. Existen cada vez más evidencias de que la vía de las citocinas y los factores de crecimiento pueden activar al RA libre. Existen evidencias crecientes de que vías de señales intracelulares iniciadas por receptores tirosín-kinasa contribuyen a la hormonorresistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman BF, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Rev* 2001, 1:34-45.
2. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1488-90.
3. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor axis. *J Clin Oncol* 2003, 23:8253-8261.
4. Mellado B, Codony J, Ribal MJ, Visa L, Gascón P: Molecular biology of androgen-independent prostate cancer: the role of the androgen receptor pathway. *Clin Transl Oncol* 2009, 11: 5-10.

QUIMIOTERAPIA Y NUEVOS FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN EN LA ENFERMEDAD AVANZADA HORMONOSENSIBLE: INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

Dr. José Luis Pérez Gracia

Departamento de Oncología

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

El bloqueo androgénico es un tratamiento muy eficaz para el cáncer de próstata, pero desgraciadamente sus efectos tienen una duración limitada, con una mediana de tiempo de progresión de 18 meses. Aunque los mecanismos de resistencia no están completamente elucidados, ¹ parece que la activación del receptor androgénico juega un papel crucial, ² ya sea por medio de niveles muy bajos de andrógenos séricos que persisten a pesar del bloqueo, ^{3,4} de andrógenos sintetizados por el propio tumor, ⁵ o de la activación del receptor por medio de otras vías de señalización, como HER-2, ^{6,7} EGFR, IGF-1R ⁸ o IL-6. ⁹

A pesar de la abundancia de datos preclínicos que apoyan la relevancia del receptor androgénico, la evidencia más consistente surge una vez más de los datos clínicos. Así, fue el propio Huggins el primero que documentó la importancia de los andrógenos de origen suprarrenal en el cáncer de próstata y también el primero que desarrolló un tratamiento para eliminarlos: la suprarrenalectomía bilateral. ¹⁰ En la actualidad es bien conocido que hasta un 30% de estos pacientes responden a sucesivas manipulaciones hormonales con medianas de duración de respuesta de 3 ó 4 meses, aunque en ocasiones pueden llegar a durar más de un año. ¹¹ Además los resultados del estudio CALGB 9583, que comparó la retirada de antiandrógeno aislada o en combinación con ketoconazol y prednisona en 260 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente, confirmaron que la observación de respuestas clínicas en los pacientes tratados con ketoconazol se correlacionaba con descensos en los niveles de los andrógenos de origen suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA y androstendiona. ¹² Todo ello constituye la mejor evidencia existente de la importancia de desarrollar nuevos fármacos capaces de conseguir un bloqueo verdaderamente completo de la actividad androgénica. A continuación se mencionan los principales grupos terapéuticos de tratamientos antiandrogénicos que están en desarrollo.

-Nuevos antiandrógenos: MDV3100 es un fármaco diseñado a partir de la estructura cristalográfica del receptor androgénico y seleccionado para el desarrollo clínico debido a su capacidad de inhibir el crecimiento de la línea celular LnCaP que sobreexpresa el receptor androgénico y en la que bicalutamida tiene una acción agonista. En un estudio fase III en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario se observaron respuestas en 13 de 14 pacientes. ¹³ BMS-641988 es otro

antiandrógeno con afinidad por el receptor androgénico 20 veces mayor que la de bicalutamida y está en desarrollo clínico en dos estudios fase I.

-Inhibidores selectivos de la producción de andrógenos suprarrenales: abiraterona es un inhibidor irreversible de CYP 17 que ha producido disminuciones del PSA mayores del 70% en el 56% de los pacientes hormonorrefractarios tratados en el primer ensayo fase I realizado. ¹⁴ También es un fármaco muy activo en pacientes con cáncer de próstata previamente tratado con docetaxel, con un 40% de respuestas de PSA. ¹⁵ Se ha realizado un ensayo fase III en pacientes hormonorrefractarios que compara abiraterona con prednisona cuyo reclutamiento ya ha finalizado.

-Inhibidores de 5a-reductasa: la testosterona se transforma a nivel periférico en un metabolito más potente, dihidrotestosterona, por medio de la 5a-reductasa. Esta enzima tiene dos isoformas llamadas SRD5A1 y SRD5A2. Finasteride es un inhibidor específico de SRD5A1, la isoforma que predomina en la hiperplasia benigna de próstata. Sin embargo, el desarrollo del cáncer de próstata se acompaña de un aumento de SRD5A2 y de una disminución de SRD5A1. Dutasteride es un potente inhibidor de ambas isoformas que se ha estudiado en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario en combinación con ketoconazol y prednisona, observándose una tasa de disminución del PSA al 50% en el 52% de los pacientes. ¹⁶ También se está estudiando la asociación de Dutasteride al bloqueo androgénico en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible, además de en algunas enfermedades no tumorales, como la hiperplasia benigna de próstata.

-Inhibidores de HSP90: la chaperona HSP90 participa en el plegamiento de las proteínas, lo que resulta fundamental para que realicen su función. Entre las dianas de HSP90 se incluyen proteínas tan relevantes para la oncogénesis como el propio receptor androgénico, HER-2, AKT o BRAF. Existen inhibidores de HSP90 como geldanamicina, sintetizada por *Streptomyces hygroscopicus* o tanespimicina (17-AAG), un derivado sintético de geldamicina con actividad preclínica en el cáncer de próstata. ¹⁷ Sin embargo, este fármaco no ha demostrado actividad en un ensayo realizado en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario. ¹⁸

-Inhibidores de la deacetilación de histonas (HDACI): la cromatina es una estructura dinámica formada por el ADN, las histonas y las proteínas no histónicas. Sus funciones no son solamente estructurales, sino que es además un factor regulador fundamental de la expresión génica. En la cromatina, el ADN se organiza enrollándose alrededor de octómeros de histonas, formados por un tetrámero de H3 y H4 y dos dímeros de H2A y H2B, estabilizados por otra histona llamada H1. Cada una de estas estructuras, es un nucleosoma, la unidad básica de repetición de la cromatina. Los nucleosomas son estructuras dinámicas que pueden presentar distintos estados de condensación en función de varios factores, regulados fundamentalmente por las acetiltransferasas de histonas (histone acetyltransferases, HAT) y por las deacetilasas de histonas. De manera general, se puede afirmar que la condensación de la cromatina, inhibe la transcripción del ADN y la expresión génica, mientras que la relajación de la misma, favorece estos procesos, dado que facilita el acceso al ADN de distintos factores de transcripción. Existen varias familias de HDACI y uno de estos fármacos, el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA, Vorinostat) ha sido aprobado para su uso en el linfoma cutáneo de células T. En modelos preclínicos, los HDACI son especialmente activos en células de

cáncer de próstata que sobreexpresan el receptor androgénico e inhiben la transcripción de aproximadamente la mitad de los genes diana de dicho receptor, incluyendo el gen de fusión TMPRSS-ERG o el gen del PSA.¹⁹ Existen varios estudios en marcha HDACI en cáncer de próstata, incluyendo SAHA, depsipéptido, o LBH589.

Por último, hay que señalar que el papel de la quimioterapia en la enfermedad hormonosensible está por dilucidar. El estudio ECOG-1899, que comparaba ketoconazol e hidrocortisona con docetaxel y estramustina en pacientes con progresión bioquímica tras castración, se paró por su bajo reclutamiento, por lo que la incógnita persistirá durante algún tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 34-45.
- ² Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33-9.
- ³ Mizokami A, Koh E, Fujita H et al. The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 765-71.
- ⁴ Mostaghel EA, Page ST, Lin DW et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 5033-41.
- ⁵ Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004; 164: 217-27.
- ⁶ Mellingerhoff IK, Vivanco I, Kwon A et al. HER2/neu kinase-dependent modulation of androgen receptor function through effects on DNA binding and stability. *Cancer Cell* 2004; 6: 517-27.
- ⁷ Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280-5.
- ⁸ Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994; 54: 5474-8.
- ⁹ Hobisch A, Eder IE, Putz T et al. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res* 1998; 58: 4640-5.
- ¹⁰ Huggins C, Scott WW. Bilateral Adrenalectomy in Prostatic Cancer: Clinical Features and Urinary Excretion of 17-Ketosteroids and Estrogen. *Ann Surg* 1945; 122: 1031-41.
- ¹¹ Scher HI, Kolvenbag GJ. The antiandrogen withdrawal syndrome in relapsed prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31 Suppl 2: 3-7; discussion 24-7.
- ¹² Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025-33.
- ¹³ Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Phase III study of MDV3100 in patients (pts) with progressive castration-resistant prostate cancer (CRPC). In (ed)^(eds): ASCO Meeting Abstracts, 2008; 5006-.
- ¹⁴ Attard G, Yap TA, Reid AH et al. Phase I study of continuous oral dosing of an irreversible CYP17 inhibitor, abiraterone (A), in castration refractory prostate cancer (CRPC) patients (p) incorporating the evaluation of androgens and steroid metabolites in plasma and tumor. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 5063-.

- ¹⁵ Danila DC, Rathkopf DE, Morris MJ et al. Abiraterone acetate and prednisone in patients (Pts) with progressive metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) after failure of docetaxel-based chemotherapy. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 5019-.
- ¹⁶ Taplin M, Ko Y, Regan MM et al. Phase II trial of ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride (KHAD) for castration resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26: 5068-.
- ¹⁷ Solit DB, Zheng FF, Drobnyak M et al. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin induces the degradation of androgen receptor and HER-2/neu and inhibits the growth of prostate cancer xenografts. Clin Cancer Res 2002; 8: 986-93.
- ¹⁸ Heath EI, Hillman D, Vaishampayan U et al. A phase II trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2007; 25: 15553-.
- ¹⁹ Welsbie DS, Xu J, Chen Y et al. Histone deacetylases are required for androgen receptor function in hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. Cancer Res 2009; 69: 958-66.

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-REFRACTARIO (CPHR) EN PROGRESIÓN BIOQUÍMICA. PERFIL DE PACIENTE Y ENFOQUE ONCOLÓGICO

Dra. M^a Aránzazu González del Alba Baamonde

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

INTRODUCCION

El tratamiento inicial del cáncer de próstata avanzado es la supresión androgénica, con dicha terapia un 80 % de los pacientes consiguen control de síntomas, reducción de los niveles de PSA y mejoría en las lesiones evaluables. Sin embargo, con el tiempo, la enfermedad evoluciona hacia una situación de **andrógeno-independencia (CPAI)** siendo la mediana de supervivencia libre de progresión de 18-24 meses ¹. Tras este periodo, los pacientes experimentan incremento en los niveles de PSA y progresión de la enfermedad objetiva, con el consiguiente deterioro clínico, condicionado básicamente por la aparición de dolor óseo progresivo. En esta etapa de la enfermedad, la adición de nuevas maniobras hormonales obtiene escasas respuestas y de corta duración.

El **cáncer de próstata hormono-resistente** es una enfermedad progresiva que provoca enorme morbilidad y con una supervivencia estimada de 10-12 meses. Las opciones de tratamiento en esta etapa de la enfermedad se basan en la combinación de quimioterapia (QT), tratamientos de soporte (bifosfonatos, radioterapia paliativa) y terapias experimentales.

En los últimos años hemos avanzado en el conocimiento de los distintos mecanismos biológicos que intervienen en la transición del cáncer de próstata hacia una situación de hormono-resistencia ².

CONCEPTOS BASICOS

Para hablar de **cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR)** deben cumplirse varios requisitos ³:

- Niveles séricos de testosterona en rango de castración (20-50 ng/ml)
- Tres aumentos consecutivos de PSA separados por un intervalo mínimo de 2 semanas con dos incrementos del 50% respecto al nadir
- Retirada del antiandrógeno al menos cuatro semanas antes
- Progresión de PSA a pesar de segundas maniobras hormonales
- Progresión de enfermedad ósea o de partes blandas.

¿Cómo definimos la progresión bioquímica en CPHR?

Según las recomendaciones del Prostate Cancer Clinical Trials Group (PCWG2 2007) debemos disponer de una secuencia de aumento en dos-tres valores de PSA con un intervalo mínimo de una semana, siendo el mínimo valor inicial de 2 ng/ml. Se admite considerar el PSA doubling-time (PSA-DT) si disponemos de tres o más determinaciones disponibles separadas al menos por un intervalo de un mes ⁴.

TRATAMIENTO DEL CPHR

Aunque el tratamiento con segundas líneas hormonales es activo, no ha demostrado tener impacto en supervivencia, sin embargo, es una alternativa válida con el objetivo de conseguir respuestas de PSA, respuestas objetivas y mejorar la calidad de vida.

La retirada del anti andrógeno tras bloqueo androgénico completo puede ser efectiva en un 15-30% de pacientes.

Por otro lado, utilizar un anti andrógeno como segunda línea obtiene respuestas de PSA en un 20-30% pacientes.

Otras opciones en segunda línea son los estrógenos (dietilestilbestrol), ketokonazol y corticosteroides con tasas de respuesta de PSA 20-50% y una mediana de duración de respuesta de 3-6 meses.

Históricamente la QT era considerada inefectiva en CPHR ⁵. El esquema Mitoxantrone-Prednisona (MP) consiguió paliación del dolor óseo en 30% pacientes sin incrementar la supervivencia ⁶. Desde la publicación en 2004 de los estudios Fase III TAX 327 y SWOG 9916, que por primera vez demostraron beneficio en supervivencia del tratamiento con docetaxel frente a MP en CPHR metastásico ^{7, 8}, múltiples guías han incorporado este tratamiento como estándar en estadio avanzado de esta enfermedad (ESMO, EAU, WHO).

Nos queda determinar cuál es el manejo óptimo de las distintas estrategias según el perfil de cada paciente, teniendo en cuenta la enorme heterogeneidad del CPHR que engloba un amplio espectro de situaciones clínicas (desde el enfermo PSA-only hasta el enfermo con metástasis sintomáticas y gran carga tumoral).

Podríamos definir cuatro categorías de CPHR ⁹

- Pacientes asintomáticos con progresión de PSA exclusiva
- Metástasis asintomáticas (enfermedad limitada)
- Metástasis asintomáticas (enfermedad extensiva)
- Metástasis sintomáticas

¿Cuándo es el mejor momento para iniciar quimioterapia?

Con la evidencia actual no tenemos respuesta a cual es el momento óptimo para iniciar quimioterapia en CPHR. El tratamiento hormonal de segunda línea podría ofrecer un beneficio similar a la quimioterapia en un subgrupo de pacientes. El **estudio CALGB 9583** se llevó a cabo en una población similar a la de estudios TAX 327 y SWOG 9916, consiguiendo una mediana de supervivencia similar. Evaluaba la combinación de ketokonazol con la retirada de antiandrógeno vs retirada de antiandrógeno. La tasa de respuesta de PSA fue 30% para la combinación frente a 13% de la retirada sola ($p < 0.001$). No hubo diferencia significativa en ambas ramas en cuanto a supervivencia alcanzada (16 meses), sin embargo, los pacientes que respondieron a ketoconazol tenían más larga supervivencia (18 meses), así que la retirada de

antiandrógeno en asociación con ketoconazol podría ser útil para retrasar el inicio de QT en algunos pacientes ¹⁰.

Con la idea de responder a la cuestión de si es mejor iniciar QT temprana o realizar una segunda maniobra hormonal se diseñó el **estudio ECOG 1899** que comparaba la combinación ketoconazol-hidro cortisona vs docetaxel-estramustina en CPHR sin metástasis, pero se cerró prematuramente por falta de reclutamiento ¹¹.

Argumentos a favor del uso temprano de QT son el beneficio demostrado en otros tumores sólidos, la baja tasa de clones andrógeno-independientes al principio de la enfermedad que favorece a priori una mayor eficacia de la QT, por otro lado, retrasar una terapia capaz de prolongar la vida y reducir el dolor podría ser éticamente inaceptable. En contra del inicio temprano de QT está la posibilidad de no obtener un beneficio clínico claro y sí una no despreciable toxicidad, su uso precoz podría conllevar una rápida inducción de resistencias, no hay diferencia en hazard ratio de muerte según se prescriba tratamiento en sintomáticos vs asintomáticos (mismo outcome final), y por último, hasta la fecha no disponemos de una segunda línea eficaz en CPHR tras fallo a docetaxel.

En ausencia de estudios prospectivos randomizados para definir cuál es el momento óptimo de inicio de QT, las recomendaciones deben ser individualizadas, especialmente en enfermos asintomáticos.

¿Debemos tratar a los pacientes asintomáticos con CPHR en progresión?

Sabemos que la respuesta sintomática es menos frecuente que la respuesta de PSA y que los pacientes sin dolor toleran mejor 10 ciclos de QT que los pacientes con dolor, por consiguiente, es razonable ofrecer el tratamiento de QT a los pacientes sintomáticos y pacientes con alto riesgo de desarrollar síntomas a corto plazo, basándonos fundamentalmente en PSA-DT.

Los pacientes asintomáticos tienen más larga supervivencia: en el estudio TAX 327 el grupo de pacientes asintomáticos tenía una mediana de supervivencia de 21.3 meses frente a los 14.2 meses de pacientes sintomáticos ¹².

Aunque la QT puede detener o enlentecer la progresión del cáncer próstata, conlleva una toxicidad asociada que puede impactar negativamente en la calidad de vida (QoL). En un análisis reciente de TAX 327 se observó que los pacientes con mínimos síntomas tenían mejor supervivencia, además, algunos pacientes experimentaban un deterioro en QoL al iniciar QT, sobre todo aquellos que presentaban mínimos síntomas y con mayor frecuencia si habían recibido el esquema de docetaxel semanal. La respuesta de PSA no precedía a la respuesta en dolor o QoL, por lo tanto, el PSA no predice el beneficio paliativo de la quimioterapia ¹².

CPHR metastásico. ¿Cuál es la evidencia?

Tenemos información proveniente de distintos modelos predictivos de supervivencia basados en factores pronósticos. Utilizan variables clínicamente relevantes y fácilmente utilizables en la práctica

clínica. Nos sirven para definir estrategias adaptadas al riesgo y en la toma de decisiones. Son útiles también para estratificación en ensayos comparativos randomizados.

Nomogramas previos a la utilización de docetaxel

Halabi: análisis multivariante de factores pronóstico de 1101 pacientes incluidos en ensayos CALGB, de los cuales un 19% recibió tratamiento con quimioterapia (en la era pre-docetaxel). Los factores con valor pronóstico identificados fueron:

- Presencia de enfermedad visceral
- Grado Gleason
- PS medido por ECOG
- PSA basal
- Cifras de fosfatasa alcalina, LDH, hemoglobina

El modelo permite clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo con medianas de supervivencia de 8.8, 13.4, 17.4 y 22.8 meses ¹³.

Shulman (Universidad de Texas): estudio retrospectivo de una cohorte de 160 pacientes con CPAI tratados entre 1989-2002, ninguno había recibido QT. Se identificaron los siguientes factores:

- Nadir de PSA tras supresión androgénica (ADT)
- Tiempo a la recurrencia de PSA
- PSA-DT

Con ello se establecieron tres grupos de riesgo con medianas de supervivencia de 14, 38.4 y 89.1 meses para riesgos alto, intermedio y bajo ¹⁴.

PSADT era la variable pronóstica más significativa de supervivencia cáncer específica.

Svatek (El mismo grupo de Texas): estudio retrospectivo de 129 pacientes.

VARIABLES A EVALUAR EN ESTE MODELO PREDICTIVO:

- PSA doubling time tras diagnóstico de CPAI
- Tiempo desde ADT hasta CPAI
- Nadir de PSA durante ADT
- PSA al inicio de ADT

Todas ellas, en ese orden, son fuertes predictores de mortalidad cáncer específica en CPHR no expuesto a QT citotóxica. Con ello desarrollaron un nomograma 13% más seguro que el de Halabi ¹⁵.

Nomograma de la era docetaxel: Armstrong et al TAX 327

Modelo pronóstico multivariable que incorpora la cinética de PSA para predecir, en pacientes con CPHR tratados con QT, la supervivencia a 1, 2 y 5 años. Incluye nuevos factores clínicos independientes a parte del PSA-DT, como presencia de dolor al inicio de tratamiento, nivel de PSA basal, Karnofsky (<80 vs >80), Gleason (<8 vs >8), Fosfatasa alcalina y hemoglobina, tipo de progresión basal (enfermedad medible o gammagráfica comparada con PSA- only), presencia de

metástasis hepáticas y número de localizaciones metastáticas (<2 vs>2). Los autores analizan de forma retrospectiva la cinética de PSA y encontraron diferencia significativa en supervivencia a favor de los pacientes con PSA < 114 ng/ml y PSA-DT >55 días ¹⁶.

El nomograma mostró validez interna e incluye variables clínicas fácilmente obtenibles para predecir la supervivencia en pacientes con CPHR tratados con quimioterapia. Se convierte en una herramienta útil para estratificar pacientes en futuros ensayos de QT con docetaxel.

PAPEL DEL PSA DOUBLING TIME (PSA-DT)

Múltiples estudios publicados han resaltado el interés del PSA-DT como marcador pronóstico relevante en diferentes estadios de la enfermedad (antes de prostatectomía, antes de radioterapia, en recurrencia BQ tras tratamiento local, CPHR no metastásico y recientemente en CPHR metastásico).

Oudard demostró la utilidad del PSADT antes de QT como surrogate marker de supervivencia en CPHR: estudio retrospectivo de 250 pacientes tratados entre 2000-2006, al menos tres determinaciones de PSA en 3 meses previos a QT (82% tto con docetaxel, resto MP). En el momento del análisis, se habían producido 70% muertes con una mediana de spv de 20.2 meses para toda la cohorte. La mediana de PSADT en el momento de iniciar QT fue 45 días. La mediana de supervivencia fue significativamente menor (16.5 meses) si PSADT < 45 días con una spv 2 años 32%, en comparación con 26.4 meses si PSADT >45 días con spv 2 años 55%. Conclusión: Un corto PSADT antes de iniciar QT se asocia con un aumento del riesgo de muerte ¹⁷.

Otras evidencias refrendan el importante papel de la cinética de PSA. La tasa de descenso de PSA ha sido considerada endpoint en ensayos durante largo tiempo. En estudios publicados recientemente se confirma que la tasa de respuesta de PSA a la QT en CPAI se correlaciona con la supervivencia y es aceptada como medida del beneficio potencial para el paciente ^{16,17,18}.

Hussain comunicó en ASCO 08 los resultados de un estudio retrospectivo de 1015 pacientes de ensayos, la progresión de PSA (definida por PSA consensus working group 1 y 2), se correlacionaba con la supervivencia en cáncer de próstata hormono sensible y hormono-resistente y por lo tanto, era un fuerte predictor de supervivencia, independientemente de que los pacientes hubieran alcanzado o no un nadir. La progresión de PSA se considera un buen endpoint para ensayos fase II ¹⁹.

Hoy en día, la **evaluación de la cinética del PSA es mandatoria**, sobre todo en aquellos pacientes que no tienen indicación clara de QT como enfermos asintomáticos o con progresión BQ exclusiva. Nos informa del pronóstico y del beneficio potencial de la QT precoz.

¿Qué papel tiene la quimioterapia en el CPHR sin metástasis?

CPHR sin metástasis

El incremento del uso de la terapia hormonal en estadios precoces del cáncer de próstata, así como la estrecha monitorización de los niveles de PSA durante el tratamiento, nos ha

conducido a conocer una nueva categoría de pacientes: aquellos que experimentan incremento en los niveles de PSA durante el tratamiento hormonal y no tienen evidencia radiográfica de metástasis. Se trata de un subgrupo de pacientes con CPAI con un pronóstico más favorable.

La **historia natural del incremento de PSA en pacientes con CPHR no metastásico** fue bien reportada por Smith en JCO; en este estudio se comunican los resultados del brazo con placebo de un ensayo randomizado fallido que trataba de evaluar los efectos de ácido zoledrónico para retrasar la aparición de la primera metástasis ósea en pacientes con incremento en los niveles de PSA a pesar del tratamiento con deprivación androgénica. Se trataba de una cohorte de 201 pacientes, 33% desarrollaron metástasis óseas en los dos primeros años y la supervivencia libre de metástasis fue 30 meses ²⁰. Con esto se confirma el curso relativamente indolente en esta etapa de la enfermedad.

El tratamiento con quimioterapia no ha demostrado alterar el curso de la historia natural del CPHR sin metástasis. Ninguno de los dos estudios fase III publicados en NEJM 2004 incluían este tipo de pacientes, sin embargo la evidencia de un beneficio en supervivencia en CPHR con metástasis animó a los investigadores a evaluar el papel de la QT en fase más temprana del CPHR. El estudio ECOG 1899 ya mencionado previamente ¹¹ fue diseñado para comparar el efecto de una segunda línea hormonal frente a quimioterapia en pacientes con incremento en los niveles de PSA durante la terapia hormonal inicial pero debido al pobre reclutamiento se cerró en 2005.

En resumen, CPHR sin metástasis es un estadio clínico diferente. No hay un papel establecido de la quimioterapia en este escenario. Son necesarios ensayos clínicos que evalúen la intervención terapéutica para retrasar la progresión a la metástasis.

CONCLUSIONES

Existe evidencia firme que refrenda el uso de QT con docetaxel en CPHR, pero disponemos de menos evidencia acerca del momento idóneo para iniciar dicha terapia.

Los pacientes asintomáticos con lenta progresión, así como los pacientes en progresión BQ sin metástasis, deberían ser candidatos a observación o segunda línea hormonal. Este subgrupo es idóneo para evaluar nuevas opciones terapéuticas en el contexto de ensayos clínicos controlados. En pacientes con CPHR sin metástasis podría indicarse QT basándonos en parámetros desfavorables en la cinética de PSA.

Docetaxel-Prednisona trisemanal es el tratamiento estándar para pacientes sintomáticos sin excepción así como para pacientes en progresión ósea constatada con gammagrafía. En este grupo de pacientes la QT debe combinarse con otras alternativas que han demostrado eficacia en la paliación de síntomas como bifosfonatos y radioterapia, para conseguir mejores resultados y mejoría en la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
- ² Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.
- ³ Heidenreich A, Gunnar A, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology* 2008;53:68-80.
- ⁴ Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- ⁵ Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098-109.
- ⁶ Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
- ⁷ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
- ⁸ Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
- ⁹ Calabrò F, Sternberg C. Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *European Urology* 2007; 51:17-26.
- ¹⁰ Small E, Halabi S, Dawson NA et al. Antiandrogen Withdrawal Alone or in Combination with Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-33.
- ¹¹ Dreicer R, Carducci M. E-1899: An Eastern Cooperative Oncology Group Study Comparing Ketoconazole Plus Hydrocortisone with Docetaxel Plus Estramustine for Asymptomatic, Androgen-Independent, Nonmetastatic Prostate Cancer Patients with Rising PSA Levels. *Rev Urol* 2003;5(Suppl 2):S35- 41.
- ¹² Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14:2763-7.
- ¹³ Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232-7.
- ¹⁴ Shulman MJ, Benaim EA. The natural history of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2004;172:141.
- ¹⁵ Svatek R, Karakiewicz P, Shulman M, et al. Pre-treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naive androgen independent prostate cancer. *European Urology* 2006;49:666-74.
- ¹⁶ Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396-403.
- ¹⁷ Oudard S, Banu E, Scotte F, et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2007;18:1828-33.
- ¹⁸ Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:516-21.

- ¹⁹ Hussain M, Goldman B, Tangen C. Use of prostate specific antigen progression (PSA-P) to predict overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic prostate cancer: data from S9346 and S9916. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):5015.
- ²⁰ Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918–25.
- ²¹ Sternberg CN, Krainer M, Oh WK, et al. The medical management of prostate cancer: a multidisciplinary team approach. *BJU Int* 2007;99:22–7.
- ²² Hanberg P, Verhagen PCMS, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer?.
- ²³ Scنادing I, Tomasz MD, Beer M. Optimal timing of chemotherapy in androgen independent prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and original investigations* 2009;27:97-100.
- ²⁴ Bellmunt J. Role of chemotherapy in nonmetastatic hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Suppl* 2009;8:448-52.

QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA Y EN SUCESIVAS LÍNEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-REFRACTARIO: ACTUALIZACIÓN 2009

Dr. Antonio González Martín

Servicio de Oncología Médica

Centro Oncológico MD Anderson España. Madrid

El tratamiento estándar inicial para el cáncer de próstata metastásico consiste en la supresión androgénica mediante la castración quirúrgica o química con análogos de LHRH. Con este tratamiento se consigue controlar inicialmente la enfermedad hasta en el 85-90% de los pacientes, obteniendo una disminución de los síntomas y mejoría en las lesiones evaluables de la enfermedad. Sin embargo, este control es temporal y los pacientes terminan alcanzando una situación de hormono-independencia tras una mediana de supervivencia libre de progresión de 18 meses. Tras dicho periodo de control la mayoría de los pacientes experimentan un aumento del PSA y del tamaño de las lesiones que se asocia a un deterioro clínico del enfermo debido principalmente a la aparición de dolor óseo progresivo. Las opciones de tratamiento en pacientes hormono-resistentes se limitan a quimioterapia, tratamientos experimentales y cuidados de soporte incluyendo radioterapia paliativa.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CPHR

En 2004 se comunicaron dos grandes estudios fase III en los que se demostró que el tratamiento con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente aumentaba de forma significativa la supervivencia global frente a un esquema de mitoxantrone. Desde entonces docetaxel pasó a ser el nuevo estándar de tratamiento en primera línea para pacientes hormono-resistentes.

El Southwest Oncology Group (SWOG) comparó en su ensayo 9916 docetaxel-estramustine con mitoxantrone y prednisona en pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente. Se incluyeron 770 pacientes que fueron aleatorizados a mitoxantrone 12 mg/m² y prednisona 5 mg dos veces al día frente a docetaxel 60 mg/m² el día 2º y estramustine 280 mg/m² en 3 tomas diarias los días 1º al 5º, ambos esquemas repetidos cada 21 días. El objetivo principal era la supervivencia global y los objetivos secundarios eran supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de respuesta de PSA. Los pacientes fueron estratificados según el tipo de progresión (sólo PSA o enfermedad evaluable), la intensidad del dolor y el *performance status*. La mediana de supervivencia fue significativamente superior en la rama de docetaxel con una reducción del riesgo de muerte del 20% (HR 0,8, IC95%: 0.67-0.97) y un aumento de la mediana de supervivencia (17.5 meses vs 15.6 meses, p 0.01). También fueron significativamente mejor la tasa de respuesta de PSA (50% vs 27%) y la mediana de tiempo a progresión (6 meses vs 3 meses). La rama de docetaxel-estramustine presentó mayor incidencia de fiebre neutropénica,

eventos cardiovasculares grado 3-4 (14,5% vs 6,7%, p 0.001), náusea y vómitos grado 3-4 (20% vs 5,1%, p 0.001), trastornos metabólicos y toxicidad neurológica. La conclusión de los autores fue que docetaxel-estramustine debería ser considerado un tratamiento estándar para pacientes hormono-resistentes ¹.

El segundo estudio multicéntrico, TAX 327, comparó mitoxantrone 12 mg/m² cada 3 semanas asociado a prednisona 5 mg dos veces al día, con docetaxel 30 mg/m² semanal por 5 semanas cada 6 semanas o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas y prednisona 5 mg dos veces al día con ambos esquemas. Se incluyeron 1006 pacientes que fueron estratificados por el nivel de dolor y el estado general (*performance status*). El objetivo principal de este estudio fue la supervivencia global. El esquema semanal demostró una tendencia a aumentar la supervivencia global que no alcanzó significación estadística (mediana de supervivencia 17,3 meses, p=0.3). Sin embargo, el esquema de docetaxel cada 3 semanas demostró una ventaja estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia (19,2 meses vs 16,3 meses, p=0.004, HR 0,79). Además el esquema trisemanal obtuvo una mejoría significativa en el control de dolor (35% vs 22%, p 0.01), la tasa de respuesta de PSA (45% vs 32%, p 0.0005) y de la calidad de vida (22% vs 13%, p 0.009). La tasa de neutropenia grado 3-4 fue superior en la rama de docetaxel cada 3 semanas frente a mitoxantrone (32% vs 22%) aunque no aumentó la tasa de fiebre neutropénica. Por otra parte, no se detectaron diferencias significativas en la toxicidad no hematológica grado 3-4 ²⁻³.

En otro análisis reciente del estudio TAX-327 los investigadores concluyeron lo siguiente ⁴:

- Los pacientes que presentan escasos síntomas tienen mayor supervivencia global (mediana 25.6 meses) que los pacientes sintomáticos al inicio (mediana 17.1 meses; p=0.009).
- La respuesta de PSA y del dolor se asociaron a un incremento en la supervivencia.
- Algunos pacientes presentan un incremento inicial de PSA (primeras 12 semanas) y posteriormente un descenso, por lo que no se debe parar el tratamiento exclusivamente por ascenso de PSA. La mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta de PSA es 44 días.

Ambos estudios demostraron definitivamente que docetaxel era el primer fármaco de quimioterapia que conseguía incrementar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente (CPHR), y por tanto que era el primero que potencialmente podía cambiar la historia natural de la enfermedad. El esquema de administración trisemanal en asociación con prednisona fue adoptado como el tratamiento estándar debido a su menor toxicidad.

CUESTIONES ABIERTAS EN PRIMERA LINEA

Papel de Estramustine Fosfato

Uno de los grandes debates tras la publicación de los dos estudios previamente citados ha versado sobre el papel potencial del fosfato de estramustine en asociación con docetaxel. Por un lado existen datos preclínicos de la sinergia entre ambos fármacos, pero de otra parte la asociación con estramustine se asocia a una toxicidad gastrointestinal y vascular que no es despreciable.

Recientemente se han comunicado 3 estudios fase II randomizados que han explorado esta cuestión ⁵⁻⁷. Los resultados de estos estudios son controvertidos como se puede observar en la Tabla 1, y el pequeño tamaño los mismos hace que no podamos obtener conclusiones definitivas.

Tabla 1. Estudios randomizados de docetaxel ± estramustine

| Ref | N | Regimen | PSA RR | PFS | Toxicity |
|-----|-----|-------------------------------|----------------------|----------------|---|
| (5) | 150 | D+Pred+Estramustine D+Pred | 41% 25% P=0.05 | 6.9 m 7.3 m | SAE were more frequent with D/E (n = 20) than with D (n = 9 P = .04). |
| (6) | 95 | D+Estramustine D | 75% 40% | 30 w 20 w | - |
| (7) | 91 | D+Estramustine D+Pred | 68% 30% | 5.7 m 2.9 m | Hematologic and non-hematologic toxic effects were mild and similar in both arms. |

D: docetaxel; SAE: Serious adverse events

Quando comenzar quimioterapia: utilidad de nomogramas

Aunque el análisis de subgrupos demostró que la adición de docetaxel beneficiaba tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos, aún persiste abierto el debate sobre si todos los pacientes con cáncer de próstata hormono-resistentes deben comenzar inmediatamente un tratamiento con docetaxel, o bien si es posible identificar aquellos pacientes asintomáticos pero que la enfermedad tendrá una rápida progresión y por tanto se pueden beneficiar de iniciar un tratamiento inmediato con docetaxel. Desafortunadamente, no disponemos (ni probablemente dispondremos) de evidencia directa procedente de ningún ensayo clínico que compare iniciar docetaxel de forma inmediata en el paciente asintomático frente a iniciarlo una vez que comienza a tener síntomas.

El empleo de nomogramas sobre factores predictores de supervivencia se ha propuesto como una herramienta potencialmente útil en este contexto. En la era pre-docetaxel disponemos de dos modelos predictivos de supervivencia basados en factores pronóstico derivados de estudios multivariantes. Uno basado en factores clínicos y desarrollado por el grupo CALGB (Cancer and Leucemia Group B) sobre el análisis multivariantes de los factores pronóstico de 1101 pacientes incluidos en ensayos clínicos de los cuales el 19% recibieron quimioterapia ⁸. Otro estudio de la Universidad de Texas en una cohorte de paciente con CPHR que nunca recibió quimioterapia identificó que el nadir de PSA tras la supresión androgénica, el tiempo a la progresión de PSA y el PSA doubling-time eran los principales factores pronóstico asociados a la supervivencia ⁹. Una de las limitaciones de estos modelos es que se desarrollaron en pacientes que no habían recibido docetaxel que es el tratamiento considerado estándar actual.

El conocimiento de la heterogeneidad del CPHR llevó a los investigadores del ensayo TAX 327 a realizar un análisis multivariante y construir un nomograma que permitiera predecir la evolución

de un paciente determinado con docetaxel ¹⁰. Los factores que resultaron predictivos de una peor supervivencia en el análisis multivariante y posteriormente fueron incorporados al nomograma fueron:

- Presencia de metástasis hepáticas
- Número de localizaciones metastásicas (≤ 2 vs > 2)
- Presencia de dolor al inicio del tratamiento
- Karnofsky (< 80 vs ≥ 80)
- Progresión basada en enfermedad medible.
- Progresión de enfermedad basada en empeoramiento de la gammagrafía ósea.
- Grado tumoral medido por escala Gleason (< 8 vs ≥ 8)
- PSA doubling time (< 1 mes, 2-3 meses, 3-6 meses, > 6 meses)
- Cifra elevada de PSA basal
- Hemoglobina baja.
- Fosfatasa alcalina elevada.

La asignación de una puntuación a cada uno de estos parámetros en función de su peso como factor pronóstico y su posterior suma nos da una puntuación global que nos permite estimar la supervivencia al año, a los 2 años y a los 5 años del paciente tratado con docetaxel (Figura 1). Es por ello que algunos autores consideran esta una herramienta que tiene un carácter más predictivo de la evolución con docetaxel que pronóstico.

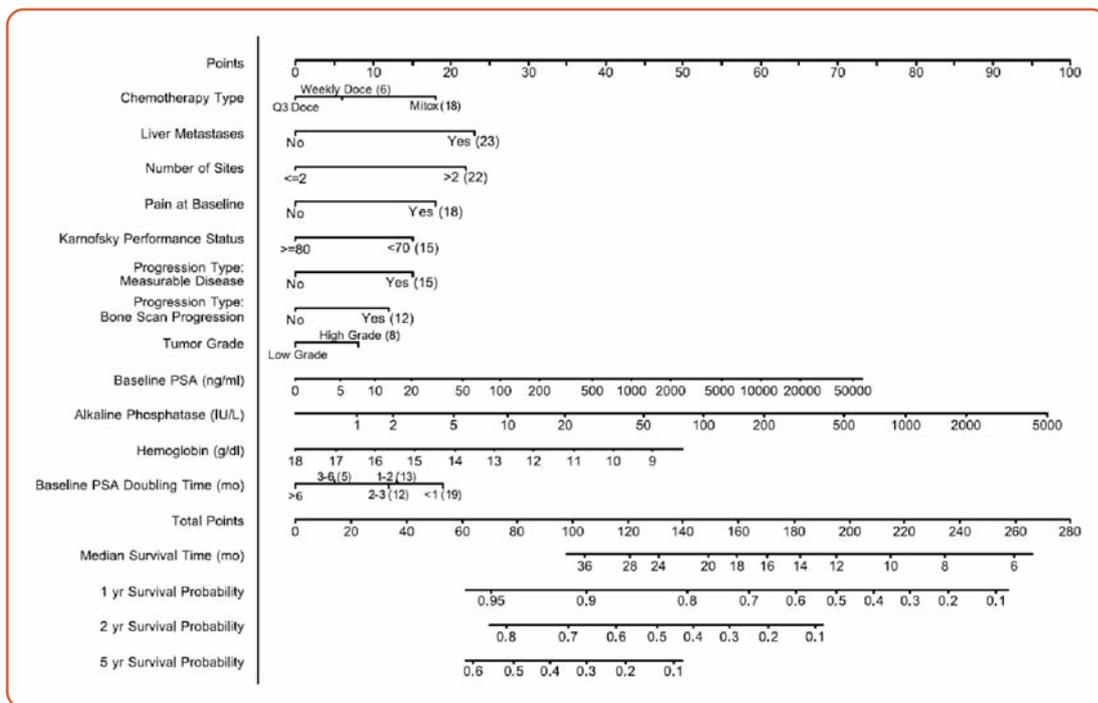


Figura 1. Nomograma basado en estudio TAX-327

SEGUNDA LINEA

Muchos pacientes que experimentan progresión a la primera línea con docetaxel mantienen aún un adecuado estado general y deseos de continuar tratamientos activos. Sin embargo, disponemos de escasa evidencia procedente de estudios fase III en este contexto. No obstante, varios fármacos que han demostrado actividad en primera línea de CPHR podrían ser útiles en la segunda línea.

Retratamiento con taxanos

En aquellos pacientes con respuesta inicial a taxanos y un intervalo libre de tratamiento suficiente, volver a tratar con un esquema basado en taxano puede resultar eficaz. Esta aproximación ha sido explorada y confirmada de forma prospectiva en el estudio ASCENT ¹¹. En este ensayo que comparaba docetaxel-calcitriol con docetaxel-placebo, se ofreció a los pacientes la posibilidad de suspender el tratamiento una vez alcanzada una respuesta de PSA del 50% y reiniciarlo cuando se objetivara progresión clínica o del PSA. Un 18% de pacientes aceptaron el tratamiento intermitente. La mediana de tiempo sin tratamiento tras la interrupción fue de 18 semanas. Al reiniciar el tratamiento, el 45% de los pacientes alcanzó una respuesta de PSA del 50%, un 45% obtuvo una estabilización de más de 12 semanas, y solo el 9% presentó progresión.

Otra opción estudiada ha consistido en el retratamiento con taxanos en asociación con otros fármacos. El *Prostate Cancer Clinical Trials Consortium* publicó hace un año los resultados de la combinación de docetaxel y carboplatino en un grupo de 34 pacientes que habían progresado durante el tratamiento con docetaxel o en los primeros 45 días tras completar el tratamiento. Se obtuvo una tasa de respuesta de PSA del 18% y la mediana de tiempo a progresión fue de 3 meses. La mayoría de las respuestas se observaron en pacientes que habían respondido previamente ¹².

Mitoxantrone-Prednisona

Actualmente la mayoría de pacientes reciben quimioterapia de primera línea con docetaxel. Sin embargo, mitoxantrone-prednisona continúa siendo un buen esquema de tratamiento paliativo.

Un análisis retrospectivo de los pacientes que tras progresar a docetaxel en el estudio TAX-327 recibieron mitoxantrone mostró una tasa de respuesta de PSA del 15% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,4 meses, indicando cierta actividad de este régimen ¹³

Fármacos clásicos

Varios agentes como ciclofosfamida, vinblastina, vinorelbina, y etopósido empleados en monoterapia o en asociación con esteroides o con fosfato de estramustine han demostrado actividad antitumoral y beneficio clínico en primera línea de pacientes hormono-resistentes, por lo que también se emplean en segunda línea tras docetaxel aunque no se dispone de estudios randomizados que avalen su eficacia en este contexto.

Satraplatino

Satraplatino es un nuevo derivado oral de platino con actividad en cáncer de próstata hormono-resistente. Un estudio fase III comunicado recientemente, comparó la combinación de satraplatino y prednisona frente a prednisona sola ¹⁴. En este estudio se incluyeron 950 pacientes que habían

fallado a una primera línea de quimioterapia y fueron aleatorizados a la combinación de satraplatino oral y prednisona frente a prednisona en monoterapia. El objetivo principal del estudio era la supervivencia libre de progresión que resultó significativamente superior a favor de satraplatino, si bien la mediana de supervivencia libre de progresión sólo se incrementó en 2 semanas, lo que ha puesto en duda el significado clínico de este estudio. Además, no se observaron diferencias en la supervivencia global. Por otra parte la rama de satraplatino resultó más tóxica principalmente desde el punto de vista hematológico.

Ixabepilona

La ixabepilona es una epotilona, una nueva clase de fármacos antimicrotúbulo estructuralmente diferentes a los taxanos y que muestran actividad en líneas celulares resistentes a taxanos. La dosis recomendada por los estudios fase I es de 40 mg/m² intravenoso cada 3 semanas.

Un pequeño estudio fase II randomizado comparó ixabepilona con mitoxantrone-prednisona (MP) en segunda línea de pacientes con CPHR que también eran considerados taxano-resistentes. Se incluyeron un total de 41 pacientes en cada rama. La tasa de respuesta de PSA fue similar con ambos tratamientos, 20% con MP (IC 95%; 9-35%) vs 17% con ixabepilona (IC 95%; 9-32%). Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global (9.8 meses con MP y 10.4 meses con ixabepilona). Además, los pacientes fueron cruzados al otro tratamiento en tercera línea observándose alguna respuesta con ixabepilona (en 3 de 24 pacientes) y con MP (en 4 de 13 pacientes) ¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 1513–20.
- 2 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- 3 Berthold D, Pond G, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5.
- 4 Berthold DR, Pond GR, Roessner M et al. Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study. *Clin Cancer Res.* 2008 May 1;14(9):2763-7.
- 5 Machiels JP, Mazzeo F, Clousse M et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5261-8.
- 6 Caffo O, Sava T, Compjoi E et al. Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int.* 2008 Nov;102(9):1080-5.
- 7 Eymard JC, Priou F, Zannetti A et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18(6):1064-70.
- 8 Halabi S, Small S, Kantoff P et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-7.

- 9 Svatek R, Karakiewicz P, Shulmn M et al. Pre-Treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naive androgn independent prostate cancer. *European Urology* 2006; 49: 666-74.
- 10 Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 1;13(21):6396-403.
- 11 Beer TM, Ryan CW, Venner PM et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):326-30.
- 12 Ross RW, Beer TM, Jacobus S et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer.* 2008 Feb 1;112(3):521-6.
- 13 Berthold DR, Pond GR, de Wit R et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1749-53.
- 14 Sartor AO, Petrylak DP, Witjes JA et al. Satraplatin in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Overall survival (OS) results from the phase III satraplatin and prednisone against refractory cancer (SPARC) trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5003).
- 15 Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer.* 2007 Aug 1;110(3):556-63.

QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE FRÁGIL, CON COMORBILIDADES O HISTOLOGÍAS ESPECIALES

Dr. Andres García-Palomo

*Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario. León*

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE FRÁGIL O CON COMORBILIDAD

Más del 25% de los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata (CP) superan los 75 años, edad a la cual casi todos presentan, al menos una comorbilidad asociada grave¹, y una clara disminución de la reserva funcional que incrementa el riesgo de efectos adversos debidos al tratamiento. La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por la reducción de la capacidad para mantener la homeostasia en condiciones de stress². Aunque el objetivo primario del tratamiento con quimioterapia en el contexto del CPRC es la supervivencia, en determinados contextos, como el que nos ocupa, no es realista, pasando a un primer término la calidad de vida y la prevención de la yatrogenia.

Tanto el estudio SWOG como el TAX 327 incluyeron pacientes ancianos en una proporción variable. En concreto, TAX 327³ demuestra, en el análisis por subgrupos, que docetaxel beneficia también a los mayores de 75 años. Sin embargo, no sabemos cuantos de ellos tenían comorbilidades asociadas graves, o eran frágiles. Es posible que ninguno, por lo que estos estudios no sirven de referencia para este subgrupo de pacientes.

Recientemente la SIOG ha desarrollado unas recomendaciones para el tratamiento de los ancianos con CPRC, que incluyen la valoración del "estado de salud" y la expectativa de vida individual. El uso de herramientas como la CSIR-G, ADL e IADL, y aquellas que valoran estado nutricional y déficits cognitivos, son de extraordinario valor para clasificar a los pacientes y decidir la actitud terapéutica más adecuada. Así, los pacientes "fit" deben recibir el tratamiento estándar, mientras que los "vulnerables" y los "unfit" deben ser valorados aparte⁴.

HISTOLOGÍAS ESPECIALES

La próstata está formada por tejido glandular, fibromuscular y estroma. Más del 95% de los CP son adenocarcinomas acinares, que expresan PSA, AR y fosfatasa ácida. Su comportamiento y tratamiento es de todos conocido. Junto a las "neoplasias típicas" existen "subtipos inusuales" muy raros, pero que comportan un distinto pronóstico.

El **adenocarcinoma ductal** (< 1%) es raro como patrón dominante, identificándose su rastro hasta en el 3% de los acinares. Por su origen en la zona de transición y a nivel de los ductus prostáticos periuretrales y su crecimiento papilar suele debutar con síntomas urinarios

obstructivos o hematuria. Expresa de forma variable PSA, AR y PAP⁵. Su comportamiento parece mas agresivo que el acinar por su mayor tendencia a las metástasis viscerales⁶. El tratamiento debe ser el mismo que el del acinar⁷, aunque es posible que sea menos hormono y quimiosensible. La diferenciación mucinosa se describe cuando hay lagos de mucina extracelular en más del 25% de la muestra, siendo de células en anillo de sello cuando la mucina es intracelular. No se ha descrito un comportamiento especial para ellos, aunque es posible un peor pronóstico. Finalmente se han identificado neoplasias con células claras, semejantes a las del riñón y, por tanto carentes de expresión AR y PSA. No está definida su historia natural y su comportamiento terapéutico⁸.

El **carcinoma epidermoide puro** de la próstata representa el 0,5-1% de todos los CP⁹. No debe confundirse con las metaplasias escamosas de las prostatitis crónicas o en los infartos prostáticos, o bien tras tratamiento con estrógenos o radioterapia¹⁰. La historia natural es mas agresiva que la forma clásica, con PSA normal y tendencia a la producción de metástasis óseas líticas. Es posible detectar niveles de SCC elevados en algunos casos¹¹. La exéresis con márgenes libres es el tratamiento en las formas localizadas, ya que se le considera resistentes a radioterapia. En las formas avanzadas la quimioterapia es la única forma de tratarlo¹². Los **adenoescamosas** son mas frecuentes. Aparecen en el contexto de neoplasias prostáticas previamente tratadas y su comportamiento es parecido al del adenocarcinoma convencional, aunque el PSA puede ser normal y la respuesta a andrógenos, pobre¹³.

Los **sarcomas primarios** de la próstata suelen ser diagnosticos accidentales en pacientes con historia de adenocarcinoma clásico, o sospecha de neoplasia primaria de próstata. Pueden dividirse en carcinosarcomas, tumores estromales de incierto potencial maligno (STUMP) y sarcomas propiamente dichos . El **carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)** está compuesta por tejido epitelial y mesenquimal maligno y tiene mal pronóstico. No hay datos claros sobre la eficacia de los tratamientos del cáncer de próstata "típico" en esta variante¹⁴. El STUMP (hiperplasia estromal atípica, tumor phylloides o tumor epitelio-estromal), suele aparecer a los 58 años y debuta con síntomas obstructivos, masa rectal palpable, hematuria y/o hematoespermia y PSA levemente elevado. La inmunohistoquímica muestra positividad para CD34 y vimentina, y comportamiento variable para actina de músculo liso, desmina y HHF-35. Es común la positividad para receptores de progesterona y, a veces para estrógenos, pero es rara la presencia de AR. El comportamiento es variable, pero generalmente indolente¹⁵. Los **sarcomas del estroma** aparecen en edades más jóvenes, como forma primaria o evolución de un STUMP, del que se diferencia muy poco por la IMH. Destacan el **leiomioma** (0,2%) en varones entre los 40 y 80 años, con lesiones voluminosas, con características infiltrativas locales y tendencia a la diseminación hematológica. El PSA suele ser normal y no expresan AR. Los resultados del tratamiento son dispares¹⁶. El **rabdomioma** procede del mesenquima embrionario precursor del músculo esquelético. Es el tercer tumor extracranial mas frecuente en niños y adolescentes tras el neuroblastoma y el tumor de Wilms, siendo la localización genitourinaria la segunda en frecuencia. Pueden ser esporádicos, la mayoría o asociarse al síndrome de Li-Fraumeni. Suelen debutar como masa pélvica y prostatismo. La diseminación suele ocurrir al pulmón. El diagnóstico se realiza por biopsia y el tratamiento es

multidisciplinario, combinando cirugía, radioterapia y quimioterapia¹⁷. Finalmente se han descrito **GIST** en la próstata. Su identificación es importante ya que el imatinib es un tratamiento específico¹⁸.

El **carcinoma urotelial** puede ser el resultado de la invasión directa de la glándula por un tumor primario vesical o bien la aparición del mismo en la porción prostática de la uretra. La mayoría de los casos se diagnostican en el espécimen de una cistectomía radical. La incidencia es casi del 50% cuando se estudian los especímenes adecuadamente y la mayoría suelen ser formas in situ. Las formas con invasión estromal son mucho más raras. El tratamiento es el de la neoplasia primitiva de vejiga¹⁹.

OAT CELL Y DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA

El epitelio prostático acinar incluye células neuroendocrinas (NE)²⁰, de origen incierto y función no del todo aclarada pero relacionada con la regulación, diferenciación y secreción de las células acinares. Las NE se caracterizan por no segregar PSA y PAP, sino sustancias como cromogranina A, NSE, bombesina y otras, y además no expresan AR²¹. La **diferenciación neuroendocrina** de las neoplasias prostáticas es un hecho cada vez más reconocido como una de las razones de la AIPC. No se sabe cuál es el mecanismo intrínseco de este fenómeno, pero se piensa que puede estar inducido por el propio tratamiento hormonal. La medición de marcadores neuroendocrinos en sangre periférica constituye uno de los indicadores más objetivos de que estamos ante este fenómeno. La cromogranina A está elevada hasta el 90% de los pacientes con diferenciación neuroendocrina²², abogándose como un indicador temprano de AIPC, junto con el PSA. La NSE circulante constituye otro marcador de esta situación, con datos sugestivos de ser un factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes tratados con hormonoterapia²³. El tratamiento de esta situación no ha sido abordado convenientemente. No existen datos de cuantos pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia sufren diferenciación neuroendocrina, como fenómeno que justifica la AIPC. En otras neoplasias con diferenciación neuroendocrina, los análogos de la somatostatina juegan un papel relevante y en este sentido existen alguna experiencia positiva con lanreotide²⁴. Es posible que el uso de quimioterapia con agentes sensibles para el "oat cell" pueda ser de utilidad. No obstante, dada la participación de mTOR en la diferenciación neuroendocrina, es posible que los inhibidores de mTOR puedan jugar algún papel en un futuro²⁵.

Los **carcinomas de células pequeñas** es una situación inusual pero distinta de la diferenciación neuroendocrina. Menos del 2% de las neoplasias malignas de próstata son "oat cell" puros. Es característico en ellos el bajo nivel de PSA frente a la extensión de la enfermedad de predominio visceral, afectación lítica, rápida progresión y resistencia al tratamiento hormonal. El modelo de tratamiento y manejo del carcinoma microcítico de pulmón es aplicable aquí²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Post PN, Kil PJ, Hendriks AJ, Janssen-Heijnen ML, Crommelin MA, Coebergh JW. Comorbidity in patients with prostate cancer and its relevance to treatment choice. *BJU Int.* 1999;84:652-6.

- 2 Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:B115–B125.
- 3 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
- 4 International Society of Geriatric Oncology (SIOG) prostate cancer guidelines proposal in senior adult men. Droz J, Stemberg C, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick J, Joniau S. 2008 Genitourinary Cancers Symposium. ASCO. Abst n° 253.
- 5 Oxley JD, Abbott CD, Gillatt DA, et al. Ductal carcinomas of the prostate: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Br J Urol.* 1998;81:109–15.
- 6 Christensen WN, Steinberg G, Walsh PC, et al. Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical Prostatectomy. *Cancer.* 1991;67:2118–24.
- 7 Gong Y, Caraway N, Stewart J, et al. Metastatic ductal adenocarcinoma of the prostate: cytologic features and clinical findings. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:302–9.
- 8 Singh H, Flores-Sandoval N, Abrams J. Renal-type clear cell carcinoma occurring in the prostate. *Am J Surg Pathol* 2003;27:407-10.
- 9 Okada E, Kamizaki H. Primary squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol.* 2000 Sep;7(9):347-50.
- 10 Sarma DP, Weilbaecher TG, Moon TD. Squamous cell carcinoma of prostate *Urology.* 1991 Mar;37(3):260-2.
- 11 Okamoto T, Ogiu K, Sato M, Kaneko T, Suzuki Y, Tanji S, Fujioka T. Primary squamous cell carcinoma of the prostate: a case report. *Hinyokika Kyo.* 1996 Jan;42(1):67-70.
- 12 Mott LJ. Squamous cell carcinoma of the prostate: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol.* 1979 Jun;121(6):833-5.
- 13 Kim YW, Park YK, Park JH, Lee J, Lee SJ, Kim JI, Yang MH. Adenosquamous carcinoma of the prostate *Yonsei Med J.* 1999 Aug;40(4):396-9
- 14 Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Oct;30(10):1316-21.
- 15 Hansel DE, Herawi M, Montgomery E, Epstein JI. Spindle cell lesions of the adult prostate. *Mod Pathol.* 2007 Jan;20(1):148-58.
- 16 Cruz Ruiz M, Calleja Escudero J, Peral Martínez JI, Cortiñas González JR, Rivera Ferro J, Fernández Del Busto E. Prostatic leiomyosarcoma. Report of a case a review of the literature. *Actas Urol Esp.* 2001 Jun;25(6):445-9.
- 17 Segura Huerta A, López Tendero P, Yuste Izquierdo A, Gironés Sarrió R, Pérez Fidalgo J, Aparicio Urtasun J. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. Report of a case and review of the literature. *Actas Urol Esp.* 2001 Feb;25(2):144-9.
- 18 Lee CH, Lin YH, Lin HY, Lee CM, Chu JS. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: a case report and literature review. *Hum Pathol.* 2006 Oct;37(10):1361-5.
- 19 Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, Horie S, Schoenberg M, Angulo J, Bassi P. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology.* 2007 Jan;69(1 Suppl):50-61.
- 20 Cohen MK, Arber DA, Coffield KS et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* 1994; 74: 1899–903.

- ²¹ Bang YJ, Pirnia F, Fang WG et al. Terminal neuroendocrine differentiation of human prostate carcinoma cells in response to increased intracellular cyclic AMP. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 5330–4.
- ²² Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerod OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? *Prostate* 1997; 30: 1–6.
- ²³ Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195–202.
- ²⁴ Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J. Urol.* 2003; 170: 1812–16.
- ²⁵ Garcia JA, Danielpour D. Mammalian target of rapamycin inhibition as a therapeutic strategy in the management of urologic malignancies. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7: 1347–54.
- ²⁶ Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and Underappreciated: Small Cell Carcinoma of the Prostate. *Semin Oncol* 34:22-29. 2007.

ENFERMEDAD ÓSEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: BIFOSFONATOS (ÁCIDO ZOLEDRÓNICO)

Dra. María José Méndez Vidal

*Servicio de Oncología Médica
Hospital Reina Sofía. Córdoba*

El hueso es el sitio más frecuente de diseminación metastásica en cáncer de próstata ¹. La diseminación sigue un patrón predecible comenzando frecuentemente en el esqueleto axial seguido de las extremidades y parece estar favorecida por un microambiente idóneo para la célula tumoral ².

Las complicaciones óseas que pueden resultar del tratamiento del cáncer o de la enfermedad avanzada están relacionadas con una reducción de la supervivencia ³ así como disminución de la calidad de vida ⁴.

Metástasis óseas y complicaciones

Las manifestaciones clínicas de las metástasis óseas incluyen dolor, fracturas compresión medular, hematopoyesis ineficaz o mieloptisis. En un análisis con 640 pacientes metastásicos que estaban incluidos en ensayos con ácido zoledrónico, las fracturas, que se presentaron en el 19% de los pacientes se asociaron con 20% mayor de riesgo de muerte ³.

En contraste con otros tumores sólidos, los tumores de próstata forman lesiones osteoblásticas caracterizadas por formación excesiva y desorganizada de nuevo hueso ⁵, sin embargo también puede apreciarse evidencia de disregulación osteoclástica en las lesiones metastásicas. Los niveles elevados en orina de N-telopéptido, un marcador de la actividad osteolítica se han correlacionado con un riesgo doble de eventos óseos que en pacientes con niveles bajos ⁶.

Bifosfonatos en la prevención de complicaciones por metástasis óseas

El ácido zoledrónico se encuentra aprobado en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos; en el caso de cáncer de próstata la enfermedad debe haber progresado a tratamiento hormonal. Su uso en esta enfermedad está justificado por los resultados de un estudio randomizado doble ciego en pacientes con enfermedad hormono-refractaria y antecedentes de metástasis óseas. Los pacientes fueron randomizados a recibir ácido zoledrónico a 4 mg (n=214), 8 mg (que fue reducido también a 4mg por toxicidad renal (n=221) o placebo (n=208). Cada 3 semanas durante 15 meses ⁷. El objetivo primario fue el tiempo hasta la aparición de complicaciones (tales como administración de radioterapia, fractura patológica, compresión medular, cirugía o cambio en la terapia neoplásica. La población de pacientes presentaba enfermedad avanzada, con PSA mayor de 100 en ambos grupos. De forma significativa los pacientes que recibieron placebo presentaron más complicaciones que los que recibieron zoledrónico a 4 mg (44.2% vs 33.2%; diferencia -11%; p= 0.021) así como

los que recibieron dosis de 8 y después de 4mg (38.5%; diferencia frente placebo= -5.8%, p= 0.222. El tiempo medio hasta el primer evento óseo fue de 321 días en el brazo placebo, no alcanzado en el brazo de zoledrónico a 4 mg (p=0.011 vs placebo). Posteriormente se comunicaron los datos de 122 pacientes que completaron 24 meses en el estudio ⁸. De forma significativa los pacientes tratados con ácido zoledrónico desarrollaron menos complicaciones óseas (38% frente 49% en grupo placebo; p=0.028). En los pacientes tratados con ácido zoledrónico los efectos secundarios como fatiga, anemia, mialgias, fiebre y edema fueron un 5% más frecuentes en los brazos con zoledrónico que en el grupo con placebo. El riesgo de insuficiencia renal fue elevado con dosis de 8 mg pero fue similar entre placebo y 4 mg (en infusión de 15 minutos o más).

Mejoría de la supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata.

El ensayo PR05 del Medical Research Council (MRC) randomizó a los pacientes a recibir clodronato oral 2080mg/día o placebo para evaluar la aparición de nuevas metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible tenía como objetivo primario la supervivencia libre de progresión ósea sintomática (enfermedad ósea con incremento en consumo de analgésicos, necesidad de radioterapia, cambio línea hormonal, fractura patológica o compresión medular). La mediana de duración del tratamiento en el brazo con clodronato fue de 18 meses y de 16 con placebo con un seguimiento de 3 años. Los resultados demostraron una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión ósea a 3 años con clodronato frente a placebo (p= 0.044). La mediana de tiempo a la progresión o muerte fue de 24 meses frente a 20 con placebo⁹.

Prevención de metástasis óseas en pacientes sin afectación a distancia

Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia de la administración de bifosfonatos en la prevención o retraso en la aparición de metástasis aunque los resultados no han mostrado ningún beneficio. En otro ensayo del MRC (MRC- PR04) doble ciego frente a placebo se randomizó a los pacientes (estadio T2-T4 diagnosticados tres años antes y sin evidencia de metástasis óseas) a recibir clodronato oral, aunque tras 10 años de seguimiento no se demostró ningún beneficio en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global ¹⁰. Otro ensayo randomizado con casi 1000 pacientes como objetivo para demostrar el beneficio del ácido zoledrónico en retrasar la aparición de metástasis óseas, fue cerrado tras un análisis interino con 200 pacientes en el que se demostraba una reducción en la tasa de eventos inferior a la esperada ¹¹.

En resumen, en pacientes con metástasis óseas, el tratamiento con bifosfonatos (ácido zoledrónico) ha demostrado eficacia en la prevención de complicaciones óseas y representa el estándar de comparación en la evaluación de otras posibles nuevas terapias. Su potencial en la prevención del desarrollo de las metástasis en pacientes sin lesiones evidentes permanece poco claro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. Urology. 1983;21:337-44.
- 2 Morrissey C, Vessella RL. The role of tumor microenvironment in prostate cancer bone metastasis. J Cell Biochem. 2007;101:873-86.

- 3 Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;115:1860-7.
- 4 DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2007;15:869-76.
- 5 Guise T, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev*. 1998;19:18-54.
- 6 Cook RJ, Coleman R, Brown J, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(11 pt 1):3361-7.
- 7 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;2;94:1458-68.
- 8 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-82.
- 9 Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1300-11.
- 10 Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for non metastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:765-76.
- 11 Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2918-25.

ENFERMEDAD ÓSEA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: DENOSUMAB

Dr. José Ángel García Sáenz

Servicio de Oncología Médica

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Para mantener la integridad esquelética de los pacientes con cáncer, debemos centrarnos en dos campos de actuación: (I) en la prevención las complicaciones esqueléticas derivadas de las metástasis óseas, y (II) en la prevención de la pérdida de masa ósea inducida por la hormonoterapia. La tabla 1 muestra la situación actual de los tratamientos que específicamente tratan de mantener la integridad y evitar las complicaciones esqueléticas de los pacientes oncológicos.¹

I. PREVENIR LAS COMPLICACIONES ESQUELETICAS DERIVADAS DE LAS METASTASIS OSEAS.

Las metástasis óseas representan un problema frecuente y que causa morbilidad a muchos pacientes con cáncer de próstata. Si tenemos en cuenta la supervivencia de éstos pacientes, no es sorprendente la gran importancia clínica, social y económica de este problema.²⁻³

Dentro de las opciones terapéuticas para las metástasis óseas disponemos del tratamiento antineoplásico estándar, la radioterapia, la cirugía paliativa, los analgésicos, los bifosfonatos, y nuevos agentes de diana molecular como denosumab. Los bifosfonatos han representado la opción terapéutica más efectiva para la prevención de las complicaciones esqueléticas derivadas las metástasis óseas, y recientemente denosumab puede representar alternativa válida en este contexto.

Denosumab se ha desarrollado gracias al conocimiento de los mecanismos de formación y reabsorción del hueso. El ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear NFκB (RANK-L), es el mediador de la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos.⁴ La osteoprotegerina (OPG) se une y bloquea la acción RANKL, con lo que se impide la activación de los osteoclastos. En un escenario de metástasis óseas, las células tumorales favorecen la reabsorción ósea mediante la secreción de factores que estimulan la producción de RANKL. Por tanto, RANKL es una nueva diana terapéutica en las enfermedades asociadas a reabsorción ósea. Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une y neutraliza la actividad de RANKL, de manera similar a la original OPG, aunque con una vida media mucho mayor lo que implica menos administraciones.⁵⁻⁶

El desarrollo inicial de denosumab en oncología se realizó en cáncer de mama. Un estudio Fase I demostró la disminución de marcadores de resorción ósea con una única dosis subcutánea de denosumab.⁷ Dos estudios Fase II, en cáncer de mama, demostraron que denosumab subcutáneo es seguro y tiene una eficacia similar a bifosfonatos en pacientes que no los han recibido previamente y es eficaz en pacientes previamente tratados con éstos.⁸⁻⁹

Fizazi y cols, han comunicado los resultados de un estudio Fase II que evaluó el papel de denosumab en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata, mama y otros tumores sólidos o con mieloma, previamente tratados con bifosfonatos y que seguían presentando excesiva reabsorción ósea, manifestada con niveles elevados de N-Telopéptido en orina 50-100 nmol/L (uNTx) Los pacientes eran asignados a continuar con bifosfonatos cada 4 semanas, o continuar con denosumab, a 180 mg sc cada 4 sem o bien 180 mg sc cada 12 semanas. El objetivo principal fue la tasa de pacientes que conseguían reducir los niveles de uNTx por debajo de 50 en la semana 13. Se incluyeron 111 pacientes (45% con cáncer de próstata). El 71% de los pacientes con denosumab y sólo el 29% del brazo de bifosfonatos consiguieron reducir uNTx por debajo de 50. La proporción de pacientes que mantenían los niveles uNTx por debajo de 50 en la semana 25 fue 64% para denosumab y 37% para bifosfonatos ($p = .01$). El esquema de 180 mg sc cada 4 semanas de denosumab es el que consigue una mayor respuesta en los marcadores de resorción ósea, respecto al esquema cada 12 semanas. La incidencia de personas que tuvieron al menos 1 evento esquelético fue 8% con denosumab y 17% con bisfosfonatos intravenosos. La tolerancia fue similar. En resumen, este estudio demuestra la actividad de denosumab tras fracaso a los bifosfonatos, a la espera de los estudios Fase III que definan la actividad de denosumab frente a zoledrónico como tratamiento inicial. ¹⁰

El mismo estudio fase II analizó el subgrupo de 50 pacientes cáncer de próstata y metástasis óseas, que presentaban niveles elevados de uNTx tras el tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Los pacientes del brazo de denosumab alcanzaron antes el objetivo del estudio: 69% versus 19% ($p < 0.001$). En la semana 25 el 69% del brazo con denosumab frente al 31% del brazo de bifosfonatos continuaban con niveles controlados de uNTx. La tasa de eventos esqueléticos tendió a ser menor en el brazo de denosumab. Los autores concluyeron que en esta población, denosumab consigue una rápida y sostenida reducción de marcadores de resorción ósea, en comparación con el mantenimiento con bifosfonatos. ¹¹

II. PREVENIR LA PERDIDA DE MASA OSEA INDUCIDA POR HORMONOTERAPIA. INTEGRIDAD DEL ESQUELETO OSEO

A parte de la enfermedad metastásica, se está evaluando el papel de los bifosfonatos y denosumab para prevenir la pérdida iatrogénica de masa ósea en los pacientes oncológicos. El tratamiento antitumoral adyuvante conduce a una mayor supervivencia pero también mayor riesgo de pérdida ósea. ¹² En concreto, las terapias hormonales consistentes en la depleción estrogénica o androgénica para cáncer de mama o de próstata son las que mayor pérdida de masa ósea ocasionan.

Se han comunicado los resultados de un estudio Fase III que evaluaron la eficacia y seguridad del denosumab frente a placebo, en la prevención de la pérdida de densidad de masa ósea en mujeres con cáncer de mama no metastásico que recibían inhibidores de la aromatasa. Los autores concluyeron que denosumab es eficaz y seguro en este contexto. ¹³

AMGEN ha comunicado los primeros resultados, todavía no publicados, de un estudio Fase III, de denosumab vs placebo en 1400 pacientes con cáncer de próstata no metastásico que están recibiendo tratamiento antiandrogénico adyuvante. El objetivo principal es la prevención

de la pérdida de densidad ósea en columna lumbar, y el objetivo secundario es la reducción de las fracturas vertebrales. Tras completar un periodo de seguimiento de 3 años, los primeros resultados de este estudio pivotal comunicados por AMGEN, apuntan a que denosumab previene y mejora la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento antiandrogénico y previene dos veces más la incidencia de fracturas vertebrales, con un perfil de toxicidad aceptable.¹⁴

En resumen, hay varios estudios Fase III para valorar el papel en la prevención y tratamiento de las complicaciones esqueléticas de cáncer de próstata con metástasis óseas, y prevenir la pérdida ósea inducida por la deprivación androgénica en cáncer no metastásico de próstata. Frente a zoledrónico, falta por definir aspectos relacionados con la actividad esquelética y seguridad de denosumab, eficacia antitumoral, así como esquema y ruta de administración, y costes.

Tabla 1. Situación actual de los tratamientos dirigidos específicamente al hueso en oncología.

| FÁRMACO | Osteoporosis | Prevención de la pérdida de masa ósea inducida por inhibidores de aromatasa | Prevención de eventos esqueléticos asociados a metástasis óseas | Actividad antitumoral |
|--------------|--------------|---|---|---|
| Bifosfonatos | Autorizado | Fase III | Autorizado | Datos preclínicos y datos preliminares clínicos |
| Denosumab | Fase II | Fase III | Fase II | Datos preclínicos |
| Raloxifeno | Autorizado | Contraindicado | — | Quimioprevención |

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Vignot S, Khayat D. A step in the journey of denosumab from bone-targeted therapy to seed- and soil-targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:1534-6.
- ² Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology.* 2004;67:390-6.
- ³ Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27:165-76.
- ⁴ Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature.* 2006;440:692-6.
- ⁵ McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
- ⁶ Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:618-25.

- ⁷ Body JJ, Facon T, Coleman RM et al. A Study of the Biological Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand Inhibitor, Denosumab, in Patients with Multiple Myeloma or Bone Metastases from Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1221-8.
- ⁸ 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;2:4431-7.
- ⁹ Gralow J, Lipton A, Fizazi K et al. Denosumab treatment of cancer patients with bone metastases and elevated urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: Results of a phase II randomized trial. *ASCO Breast Cancer Symposium.* 2007. A199.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Fizazi K, Bosserman LD, Gao G et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and elevated urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: Results of a phase II randomized trial. *2009 Genitourinary Cancers Symposium Abstract No: 167.*
- ¹² Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747-57.
- ¹³ Ellis G, Bone HG, Chlebowski R, et al. A phase 3 study of the effect of denosumab therapy on bone mineral density in women receiving aromatase inhibitors for non metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2007; A47.
- ¹⁴ http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1174433

NUEVOS FÁRMACOS CONTRA NUEVAS DIANAS: ¿EN QUÉ HEMOS AVANZADO?

Dr. Joan Carles Galcerán, Dra. Cristina Suárez, Dr. Rafael Morales, Dr. Jordi Rodón y Dra. Claudia Valverde

Unidad de Genitourinario, Sarcomas y Sistema nervioso central

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

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente diagnosticado en el sexo masculino y representa la segunda causa de muerte por cáncer en hombres después del cáncer de pulmón¹.

Históricamente el cáncer de próstata hormonoindpendiente se había considerado quimioresistente. Este paradigma cambió cuando diversos estudios demostraron que la combinación de mitoxantrona-prednisona aportaba un beneficio sintomático en un tercio de los pacientes, a expensas de una mínima toxicidad^{2,3,4,5,6}. No obstante, ninguno de estos estudios demostró un beneficio en la supervivencia.

En el año 2004 la FDA aprobó el docetaxel como tratamiento de primera línea en cáncer de próstata metastásico. Su aprobación se debió a dos estudios fase III que demostraron un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados con docetaxel en comparación con mitoxantrona^{7,8}.

La valoración de nuevas drogas en cáncer de próstata tiene una serie de limitaciones siendo la principal la ausencia de enfermedad medible. Por este motivo en la mayoría de estudios el objetivo principal es la mejoría en la supervivencia. A pesar de que varios estudios han demostrado una correlación entre la respuesta del PSA en los primeros 3 meses o la mejoría sintomática con la supervivencia, en el momento actual ninguna de estas variables ha sido aceptada como objetivo subrogado de la supervivencia global^{9,10,11,12,13}.

A continuación se procede a la revisión de las drogas que, a nuestro juicio, pueden jugar un papel más importante en el tratamiento de esta enfermedad en los próximos años.

1. TRATAMIENTO HORMONAL: ABIRATERONE (CB7630)

Un estudio reciente fase II con 33 pacientes tratados con 1000 mg/día, pero con sólo 21 evaluables para respuesta por PSA, objetivó una tasa de respuesta del 81%¹⁴. Otra droga prometedora y de la que probablemente oiremos hablar es MDV 3100, se trata de una molécula que compite y degrada el receptor de andrógenos¹⁵.

2. ANTIANGIOGÉNICOS

2.1 BEVACIZUMAB

Recientemente se han publicado tres ensayos clínicos Fase II, el primero de ellos reportó enfermedad estable en un un 50% de los pacientes¹⁶. El segundo ensayo Fase II¹⁷ se realizó en 20 pacientes resistentes a docetaxel y que fueron retratados con docetaxel asociado a bevaczumab, se objetivaron respuestas objetivas en 37.5% y respuestas del PSA en 55% de los pacientes.

El último ¹⁸ valoró la sinergia de bevacizumab con docetaxel y estramustina en pacientes hormonorefractarios metastásico sin tratamiento previo de quimioterapia. La proporción de pacientes que tuvieron disminución > 50% del PSA fue de 81%, tiempo a la progresión de 9.7 meses y supervivencia global de 21 meses.

2.2 TALIDOMIDA

En un estudio fase II ¹⁹ aleatorizado que comparó la combinación de docetaxel con talidomida vs docetaxel. El resultado del estudio fue positivo, mostrando una mayor respuesta por PSA (53% vs 37%) y mejoría en la supervivencia libre de progresión (5.9 meses vs 3.7 meses) en el grupo de combinación. Este estudio fue diseñado antes de la publicación del TAX-327, que demostró la superioridad del esquema de docetaxel cada tres semanas.

Un ensayo fase II ²⁰ presentado recientemente estudió la combinación de talidomida, bevacizumab y docetaxel, demostrando una alta tasa de respuestas en 60 pacientes: 88% de respuestas por PSA y 63% de respuestas en enfermedad medible. La supervivencia libre de progresión fue de 18.2 meses. Las toxicidades más importantes fueron: neutropenia febril, síncope, perforación gastrointestinal o fístula, trombosis y sangrado.

2.3 LENALIDOMIDA

En un estudio fase I ²¹ de combinación de lenalidomida con docetaxel se observaron disminuciones de PSA >50% en 9/20 (47.4%) pacientes y respuestas parciales en 5/13 (38.5%) pacientes con enfermedad medible.

2.4 AFLIBERCEPT

Existen 3 ensayos fase I ^{22 23 24} en los que las toxicidades más comunes fueron proteinuria, vómito, astenia anorexia, estreñimiento y disminución de la agudeza auditiva. Docetaxel en combinación con Aflibercept fueron valorados en un ensayo Fase I ²⁵. La dosis recomendada de Aflibercept fue de 6 mg/kg. Los principales efectos secundarios fueron hipertensión, proteinuria, epistaxis y disfonía. Se reportaron 5 respuestas parciales y 32 enfermedad estables.

2.5 SORAFENIB (BAY 43-9006)

Tres estudios fase II han evaluado el uso de sorafenib en CPHR. En uno de ellos²⁶ el objetivo principal fue determinar si sorafenib conseguía una supervivencia libre de progresión de 4 meses. De los 21 pacientes que presentaron progresión, 13 progresaron sólo por PSA en ausencia de evidencia clínica o radiológica de progresión. Dos pacientes presentaron una dramática reducción de las lesiones óseas objetivada por gammagrafía ósea, aunque presentaron criterios de progresión por PSA simultáneamente. La interpretación de este estudio es complicada por la discordancia entre los resultados radiográficos y analíticos. Los autores concluyen que probablemente el PSA no sea un biomarcador adecuado para medir la actividad de sorafenib.

En el otro ensayo fase II, estudio CESAR²⁷, se incluyeron 57 pacientes con CPHR con enfermedad medible. El objetivo principal del estudio era una tasa de supervivencia libre de progresión > 12 semanas. De 55 pacientes evaluables, 4 presentaban enfermedad estable por criterios RECIST,

11 por criterios de PSA y dos presentaban respuesta por PSA a las 12 semanas. Por lo tanto, se consiguió el objetivo principal de estudio en 17 de 55 pacientes (31%). Los efectos adversos más frecuentes relacionados con sorafenib, fueron astenia, diarrea y efectos sobre la piel.

El último estudio fase II²⁸, presentado recientemente, evaluó la supervivencia libre de progresión a los 4 meses mediante criterios clínicos y radiográficos únicamente. Se incluyeron 24 pacientes, 21 de los cuales habían recibido previamente quimioterapia con docetaxel y todos ellos presentaban metástasis óseas (13 pacientes presentaban también metástasis en otras localizaciones). Las medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron 3.7 meses y 18 meses respectivamente, demostrando que sorafenib tiene una actividad moderada en segunda línea.

2.6 SUNITINIB (SU-11248)

Un ensayo fase II²⁹ que testó la combinación sunitinib-docetaxel-prednisona en primera línea de CPHR metastásico objetivó respuestas por PSA en el 50% de los pacientes y respuestas por criterios RECIST en el 39%.

En otro estudio fase II³⁰, se administró sunitinib en monoterapia a pacientes con CPHR metastásico que habían progresado a 1 o 2 regímenes de quimioterapia, que incluyera docetaxel. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2.8 meses con una supervivencia libre de progresión a las 12 semanas de 48.3%. Se objetivó disminución de PSA>50% en un paciente y >30% en 3 pacientes de 19 evaluables en ese momento.

2.7 CEDIRANIB

Treinta y tres pacientes hormonorefractarios resistentes a docetaxel han sido reclutados en un ensayo Fase II³¹ con Cediranib 20 mg/d. Hubo 13 respuestas parciales de 22 pacientes evaluables.

3. ANTIENDOTELINAS

3.1 ZD4054

ZD4054 ha sido evaluado en dos ensayos Fase I para valorar tolerabilidad y seguridad. Los efectos secundarios más comunes fueron cefalea, edema periférico, fatiga, congestión nasal y náuseas^{32,33}. Trescientos doce pacientes con cáncer de próstata hormonorefractarios asintomáticos fueron reclutados en un ensayo Fase II, doble ciego, multicéntrico en tres brazos para recibir ZD4054 15mg por día, ZD4054 10 mg por día o placebo. Los pacientes que recibieron ZD4054 10 mg/día y 15 mg/día tuvieron una mediana de supervivencia de 24.5 meses 23.5 meses respectivamente versus 17.3 meses en el brazo de placebo³⁴.

3.2 ATRASENTAN

Recientemente se han publicado dos ensayos Fase III, el primero³⁵ compara atrasentan 10 mg contra placebo en pacientes hormonorefractarios metastásicos, este estudio reclutó 809 pacientes. El atrasentan no reduce el tiempo a la progresión en comparación con el placebo, sin embargo un efecto biológico fue evidente debido a que se tuvo un lento incremento de biomarcadores de progresión de la enfermedad (fosfatasa alcalina, LDH y PSA).

El segundo³⁶ comparó atrasentán 10 mg versus placebo en pacientes hormonoresistentes no metastáticos, objetivando un retraso de 98 días en la aparición de metástasis en el brazo que recibió atrasentán no estadísticamente significativo.

4. FACTORES DE CRECIMIENTO: ANTI-IGF

CP-751,871, es un anticuerpo monoclonal IgG2 dirigido al IGF-IR in vitro se ha observado que la unión de CP-751,871 al IGF-IR previene la unión a IGF-I y la vía de señalización de este. En un estudio fase I los efectos adversos más frecuentes fueron hiperglicemia, anorexia, náuseas, elevación de transaminasas. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo Fase II en pacientes hormonorefractarios metastáticos en el cual se compara docetaxel más prednisona con o sin CP-751,871, se tiene planeado reclutar 200 pacientes. El objetivo principal del ensayo es la respuesta del PSA y los objetivos secundarios son seguridad y tolerabilidad, supervivencia libre de progresión, número total de CTCs y CTCs que expresan IGF-IR. Se ha reportado recientemente los resultados que se tienen a la mitad del reclutamiento del ensayo y la respuesta del PSA en el brazo de docetaxel más prednisona y CP-751,871 fue de 45% y de 32% en el brazo sin CP-751,871³⁷.

5. INMUNOTERAPIA

En los últimos años se han desarrollado diferentes vacunas como son: a) SIPULEUCEL-T (APC8015, Provenge), b) GVAX c) PROSTVAC-VF VACCINE (PSA-TRICOM) todas ellas se han experimentado en estudios fase II y fase III con y sin quimioterapia y en distintas situaciones de la enfermedad. Así mismo también se han desarrollado otras moléculas que son prometedoras en el tratamiento de esta enfermedad como: IPILIMUMAB (ANTI-CTLA4, MDX-010) o ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECÍFICOS CONTRA PSMA: J591

6. OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO: ANTI-BCL-2: OBLIMERSEN (G3139)

Oblimersen ha sido una droga prometedora durante mucho tiempo pues distintos ensayos fase II en combinación con docetaxel han reportado una actividad no desdeñable^{38, 39}.

Sin embargo, un estudio reciente fase II aleatorizado multicéntrico realizado por la EORTC comparó docetaxel frente a docetaxel asociado a oblimersen⁴⁰. Se objetivó respuesta por PSA en 46% y 37% y respuesta parcial por criterios RECIST en el 18% y 24% de los pacientes tratados con docetaxel y docetaxel-oblimersen respectivamente. El brazo de oblimersen presentó un incremento de incidencia grado 3 de astenia, mucositis y trombocitopenia.

7. INHIBIDORES DE LOS PROTEOSOMAS: BORTEZOMIB

En un estudio fase I/II⁴¹ en el que se incluyeron 83 pacientes se testaron dos dosis de bortezomib (1.3 y 1.6 mg/m²) en combinación con 4 dosis de docetaxel (25-40 mg/m²). Se objetivaron descensos de PSA >50% en el 28% de los pacientes, 11% de respuestas parciales y 67% estabilizaciones según criterios RECIST. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la astenia y la diarrea.

Bortezomib también se ha probado en combinación con mitoxantrona, demostrando ser una combinación segura y con relativa actividad antitumoral⁴².

8. ANTI-SRC

8.1 DASATINIB

Hasta el momento hay dos ensayos Fase II en pacientes con cáncer de próstata metastático hormonorefractario. En el primero, publicado en 2008, se valoraron 46 paciente y se logró el control de la enfermedad en 67% de ellos. Los eventos adversos G3 observados fueron derrame pleural (1 paciente) y leucopenia que ocurrió en el 2%⁴³.

En el segundo ensayo se documentó enfermedad estable en el 64% de los pacientes. Un paciente tuvo respuesta por PSA. En ambos ensayos hubo disminución de N-telopéptido urinario lo que indica disminución del recambio óseo. La toxicidad grado 1-2 (15%) reportada fue diarrea, náuseas, cefalea, fatiga, astenia, anorexia y disnea; la toxicidad grado 3-4 (13%) consistió de diarrea, astenia, anorexia y disnea⁴⁴.

Por otra parte la combinación de dasatinib y docetaxel ha sido valorada en un ensayo Fase III. Se administró docetaxel entre 60-75 mg/m² y dasatinib (50-120 mg vo cada 24 horas). Se incluyeron 16 pacientes en 5 cohortes. No se observaron toxicidades limitantes de dosis ni la dosis máxima tolerada fue alcanzada. No hubo interacción entre dasatinib y docetaxel. Se objetivó respuesta por PSA en 6/15 pacientes (40%), el beneficio clínico en 11 pacientes evaluables y hubo 4 respuestas parciales. Se reportó también disminución de N-telopéptido urinario y los efectos adversos más comunes fueron astenia, disgeusia, alteraciones de piel y tres pacientes tuvieron toxicidad grado 3⁴⁵.

8.2- AZD-0530

AZD-0530, inhibidor de Src con actividad contra Bcr/Abl, y ha demostrado actividad in vitro en líneas celulares de cáncer de próstata⁴⁶. La seguridad y tolerabilidad de AZD0530 (2.5mg y 1000mg) fue valorada en 87 voluntarios sanos. La dosis limitante de toxicidad fue la diarrea y vómito que ocurrieron a dosis de 1000 mg⁴⁷.

La actividad de AZD0530 se demostró en 81 pacientes que recibieron dosis entre 50 y 250 mg/d en la cual se observó disminución de la fosforilación de la vía dependiente de Src⁴⁸.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y et al. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.
- 2 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. J Clin Oncol 1996;14(6):1756-64.
- 3 Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T. J Clin Oncol 1998 ;16(6):2272-9.
- 4 Kantoff PW, Halabi S, Conaway M. J Clin Oncol 1999;17(8):2506-13.
- 5 Berry W, Dakhil S, Modiano M et al. J Urol 2002;168(6):2439-43.
- 6 Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW et al. J Clin Oncol 2003;21(17):3335-42.
- 7 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20.
- 8 Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502-12.

- ⁹ Berthold DR, Pond GR, de Wit R et al. *Ann Oncol* 2008 ;19(10):1749-53.
- ¹⁰ Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS et al. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):516-21.
- ¹¹ Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS et al. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1835-43.
- ¹² Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
- ¹³ Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC et al. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3965-70.
- ¹⁴ Ryan CJ. Abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy (chemo)-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients not exposed to ketoconazol: Results of a multicenter phase II study. *Genitourinary Cancers Symposium 2009 (Abst 159)*.
- ¹⁵
- ¹⁶ Reese D, Fratesi P, Corry M et al. A phase II trial of humanized monoclonal anti-vascular endothelial growth factor antibody (rhuMAb VEGF) for the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Prostate* 2001;3:65-70.
- ¹⁷ Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008 ;54(5):1089-94.
- ¹⁸ Picus J, Halabi S, Rini B, et al. The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: Initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 1578).
- ¹⁹ Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM et al. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2532-9.
- ²⁰ Y. M. Ning, P. M. Arlen, J. L. Gulley et al. Phase II trial of thalidomide (T), bevacizumab (Bv), and docetaxel (Doc) in patients (pts) with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5000).
- ²¹ R. A. Moss, S. G. Mohile, G. Shelton et al. A phase I open-label study using lenalidomide and docetaxel in androgen independent prostate cancer (AIPC). *Prostate Cancer Symposium 2007 (abstr 89)*.
- ²² Dupont J, Camastra D, Gordon MS, et al. Phase 1 study of VEGF Trap in patients with solid tumors and lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 776).
- ²³ Dupont J, Schwartz L, Koutcher J et al. A phase I and pharmacokinetic clinical trial of subcutaneous VEGF Trap in advanced solid tumor patients *EJC Supplements* 2004 2: 43 (plus poster) abstr. 132.
- ²⁴ J. Dupont, M. L. Rothenberg, D. R. Spriggs et al Safety and pharmacokinetics of intravenous VEGF Trap in a phase I clinical trial of patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 16S: 3029.
- ²⁵ N. Isambert, G. Freyer, S. Zanetta 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; 26S: 3599 .
- ²⁶ Dahut WL, Scripture C, Posadas E et al. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):209-14.
- ²⁷ Steinbild S, Mross K, Frost A et al. *Br J Cancer* 2007 3;97(11):1480-5.
- ²⁸ Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL et al. *BJU Int* 2009 Jan 9. [Epub ahead of print].
- ²⁹ D. J. George, G. Liu, G. Wilding, et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC) - preliminary results. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5131).
- ³⁰ P. O. Periman, G. Sonpavde, D. M. Bernold et al. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5157).

- ³¹ Karakunnel J, Gulley J, Arlen M et al. Cediranib (AZD2171) in docetaxel resistant, castrate-resistant prostate cancer. Genitourinary Cancers Symposium 2009 (abstr 158).
- ³² Liu G, Dreicer R, Hou J, et al. Tolerability profile of ZD4054 is consistent with the effects of endothelin A receptor-specific antagonism. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (16S): 4628.
- ³³ Ranson M, Usami M, Maruoka M et al. The pharmacokinetics and tolerability profile of once-daily oral ZD4054 in Japanese and Caucasian patients with hormone-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2007; 5 (4): 112.
- ³⁴ James ND, Caty A, Borre M et al. Safety and Efficacy of the Specific Endothelin-A Receptor Antagonist ZD4054 in Patients with Hormone-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases Who Were Pain Free or Mildly Symptomatic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2008 Nov 28 [Epub ahead of print].
- ³⁵ Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007;110 :1959-66.
- ³⁶ Nelson JB, Love W, Chin JL et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008 ;113:2478-87.
- ³⁷ JS de Bono, DP Petrylak, E Calvo et al. Activity of the Anti-IGF-IR Antibody CP-751,871 in Combination with Docetaxel as First-line Treatment for Castration-resistant Prostate Cancer in a Randomised Phase II Trial. *Eur J Cancer Supplements* 2008; 6: 178.
- ³⁸ K. N. Chi, R. N. Murray, M. E. Gleave et al. A phase II study of oblimersen sodium (G3139) and docetaxel (D) in patients (pts) with metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 1580).
- ³⁹ Tolcher AW, Chi K, Kuhn J et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3854-61.
- ⁴⁰ Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H et al. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2009 Mar 17. [Epub ahead of print].
- ⁴¹ Dreicer R, Petrylak D, Agus D et al. Phase I/II study of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ;13(4):1208-15.
- ⁴² A. O. Siefker-Radtke, V. Poulter, P. Mathew et al. Preliminary evidence of efficacy and tolerance for weekly intravenous bortezomib plus mitoxantrone in patients with advanced androgen-independent prostate cancer (AIPC_a). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4567.
- ⁴³ Yu E, Wilding E, Posadas M et al. Dasatinib in patients with hormone-refractory progressive prostate cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2008; S: 5156
- ⁴⁴ Yu E, Massard C, Gross M et al. A phase II study of once-daily dasatinib for patients with castration-resistant prostate cancer (CA180085). *Genitourinary Cancers Symposium 2009 (abstr 165)*.
- ⁴⁵ Araujo J, Gallick G, Paliwai P et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: A phase I/II study (CA180-086). *Genitourinary Cancers Symposium 2009 (abstr 177)*.
- ⁴⁶ Evans C, Lara P, Kung H, Yang J. Activity of the Src-kinase inhibitor AZD0530 in androgen-independent prostate cancer: Pre-clinical rationale for a phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 18S: 14542.
- ⁴⁷ Lockton J, Smethurst D, Macpherson M et al. Phase I ascending single and multiple dose studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of AZD0530, a highly selective, dual-specific Src-Abl inhibitor. *J Clin Oncol* 2005; 16S: 3125.
- ⁴⁸ Tabernero J, Cervantes A, Hoekman K et al. Phase I study of AZD0530, an oral potent inhibitor of Src kinase: First demonstration of inhibition of Src activity in human cancers. *J Clin Oncol* 2007; 18S: 3520.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Dra. Rosario García-Campelo

Servicio de Oncología Médica

Hospital Juan Canalejo. La Coruña

INTRODUCCION

El carcinoma de Células Renales (CCR) representa aproximadamente el 3% de las neoplasias del adulto, y ocupa el tercer lugar entre los tumores urológicos, precedido del carcinoma de próstata y del carcinoma transicional de vejiga. En el 2007, se diagnosticaron aproximadamente 51.200 nuevos casos en EEUU, con 12.900 muertes estimadas ¹. La incidencia del CCR ha ido incrementando desde el inicio de la década de los 80, pasando de 7.1 por 10.000 a 10.9 en el año 2002 ². Las razones que pueden explicar este incremento son varias, y de hecho, el uso expandido de técnicas de imagen ha incrementado el diagnóstico incidental de CCR de menor tamaño, localizados y asintomáticos ³.

DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA

Los varones siguen siendo el grupo más frecuentemente afectado por el CCR, y constituyen 2/3 de todos los nuevos diagnósticos ⁴. La edad media de los pacientes también se ha visto incrementado en los últimos años, pasando de 57 años en 1982 a 63 en 1997 ⁵. La raza, también aparece como un importante factor epidemiológico: la incidencia entre población de color ha incrementado un 4.5% comparado con una aumento del 2.9% en población blanca ⁶. No están del todo claro las razones de estas diferencias, y se postula que la exposición a factores de riesgo como la obesidad o la hipertensión afecten en mayor medida a la población de color. También las cifras de supervivencia varían dependiendo de la raza, y nuevamente la población de color presenta cifras de supervivencia de 47 meses que resultan inferiores comparado con 53 meses en pacientes blancos ⁶. En un intento de explicar este contraste, en un análisis del registro de tumores SEER, se observó que la probabilidad de nefrectomía era menor en los pacientes negros comparado con los pacientes blancos (RR 0.93, IC 0.9-0.96) ⁷.

FACTORES DE RIESGO

La predisposición genética sólo explica el 2% de todos los CCR ⁸, sugiriendo que el incremento en incidencia puede ser explicado por factores ambientales.

En este sentido se han descrito múltiples factores asociados al desarrollo del CCR, y aunque algunos de ellos han demostrado su papel en modelos experimentales, no todos pueden considerarse como factores etiológicos definitivos. El hábito tabáquico, la hipertensión y la obesidad constituyen los factores de riesgo más firmemente establecidos y relacionados con el CCR:

Hábito tabáquico

Los carcinógenos presentes en el humo del tabaco han sido relacionados con distintas neoplasias. Distintos estudios confirman que el tabaco constituye el factor de riesgo más importante

en el CCR ^{8,9}. Un meta-análisis publicado por Hunt et al ¹⁰, incluyendo 19 estudios caso-control y 5 estudios de cohortes, comparando “fumadores” con “no fumadores”, detectó un riesgo relativo para fumadores de 1.39 (IC 95% 1.27-1.5). Asimismo, en este mismo trabajo se detectó un efecto dosis-dependiente, con un incremento del riesgo relativo para aquellos que fumaban más de 20 cigarrillos/día, comparado con los que fumaban menos de 10 cigarrillos/día. El cese en el consumo de tabaco, disminuye también de una forma significativa el riesgo relativo de CCR después de 10 años, pero esta diferencia se detectó sólo en varones (RR 1.75, IC 95% 1.41-2.18 vs 1.21 IC 95% 0.86-1.7).

Un papel potencial, pero menos investigado lo constituye la exposición a humo de tabaco. Recientemente se ha publicado un estudio caso-control, llevado a cabo en población norteamericana, reflejando una posible tendencia a mayor riesgo entre no fumadores expuestos a humo de tabaco durante más de 20 años y aquellos no expuestos ¹¹.

Obesidad

La obesidad ha sido considerada durante mucho tiempo como un importante factor de riesgo en el desarrollo del CCR. Distintos estudios han mostrado una mayor incidencia de CCR en relación con el incremento del índice de masa corporal (IMC). El riesgo relativo en varones puede alcanzar el 3.3 y el 2.3 para las mujeres respectivamente ¹².

El mecanismo por el que la obesidad puede relacionarse con el CCR no está claro, aunque es probable un papel endocrino y metabólico, por el que la obesidad de lugar a un incremento en la liberación de ácidos grasos libres y Factor de Necrosis Tumoral, que unidos a la hiperinsulinemia y al incremento en la biodisponibilidad del factor de crecimiento de insulina conlleven al crecimiento celular, descenso de apoptosis y tumorigénesis ¹³.

Hipertensión

Múltiples estudios han valorado la asociación entre hipertensión y CCR. Chow et al ¹⁴, observaron una tendencia positiva entre los pacientes con incremento de tensión diastólica y sistólica; los individuos con presiones diastólicas superiores a 90mm Hg, presentaban el doble de riesgo de padecer CCR comparado con aquellos con cifras diastólicas inferiores a 70 mm Hg. Los problemas surgen a la hora de definir si el factor de riesgo en sí lo constituye la hipertensión o el tratamiento antihipertensivo instaurado, ya que algunos de estos fármacos también se han asociado al CCR.

Fármacos

El consumo crónico de diuréticos se ha asociado a una mayor incidencia de CCR. Sin embargo, fármacos clásicos como furosemida o hidroclorotiazida capaces de inducir adenocarcinomas renales en modelos animales ¹⁵, administrados de forma adecuada en el tratamiento de la hipertensión, no han mostrado clara asociación con el riesgo de CCR ¹⁶.

También resulta controvertido el uso de analgésicos como el paracetamol o la aspirina, sin datos concluyentes que permitan concretar su papel como factores de riesgo en el desarrollo de CCR.

Enfermedad quística adquirida

Un gran número de pacientes sometidos a diálisis, y especialmente aquellos de largo tiempo de evolución desarrollan enfermedad quística adquirida, y entre un 5-9% de estos pacientes presentará un CCR, lo que hace recomendable que este tipo de pacientes sean candidatos a un seguimiento con ecografía o TAC para detectar precozmente el proceso neoplásico ¹⁷.

Carcinógenos químicos

La exposición al Cadmio se ha asociado a un incremento del CCR sobre todo entre varones fumadores ¹⁸. Los trabajadores expuestos al asbesto también presentan mayores tasas de mortalidad por CCR ¹⁹. La exposición prolongada a disolventes orgánicos como pesticidas, sulfato de cobre, benzidinas también parece incrementar el riesgo de padecer CCR, y este riesgo parece dosis dependiente ²⁰.

HERENCIA

En las dos últimas décadas se han asentado las bases para la identificación de varios síndromes hereditarios de cáncer renal y los genes implicados: Von Hippel-Lindau (VHL), Carcinoma papilar renal hereditario (CPRH), Síndrome de Birt-How-Dubé (BHD), Leiomatosis hereditaria - cáncer renal (LHCR) y Complejo de la Esclerosis Tuberosa ^{21, 22}.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

De los cánceres renales familiares, el VHL es probablemente el mejor caracterizado clínicamente. El VHL se transmite de forma autosómica dominante, con una incidencia aproximada de 1 de cada 36000 nacimientos, y con un alto grado de penetrancia, de manera que un 80-90% de los pacientes con VHL inactivado en línea germinal, desarrollan los signos clínicos característicos ²³. Los pacientes con VHL pueden ser clasificados globalmente en familias tipo 1 y tipo 2. Las familias tipo 1 tienen una disminución significativa en el riesgo de desarrollar feocromocitomas, al contrario que las familias tipo 2, pero tienen propensión al desarrollo de hemangiomas retinianos, hemangioblastomas del SNC, cáncer renal y lesiones pancreáticas. Las familias tipo 2 pueden ser posteriormente subclasificadas en familias con bajo riesgo (2A) o alto riesgo (2B) para el desarrollo de cánceres renales. Un tercer grupo, el tipo 2C, representa a las familias con feocromocitoma como única manifestación neoplásica de la enfermedad ²⁴.

Carcinoma Papilar Renal Hereditario

El carcinoma papilar renal hereditario (CPRH) es una enfermedad autosómica dominante, que confiere alto riesgo de desarrollar carcinomas renales de histología papilar tipo I, multifocales y bilaterales. Mutaciones en el proto-oncogén c-MET, localizado en el cromosoma 7q. c-MET que codifica el receptor tirosin-kinasa para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) situado en la superficie de las células, han sido identificadas como causantes de este trastorno hereditario ²⁵.

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) fue descrito inicialmente como la tríada de fibrofolículos, tricodiscomas y acrocordomas, heredada de forma autosómica dominante. Posteriormente se añadió la presencia de tumores renales (en 15-30% de los pacientes) y

manifestaciones pulmonares (22). El locus genético responsable del BHD se localizó en el cromosoma 17p11.2. Posteriormente se descubrieron mutaciones en un nuevo gen, que darían lugar a la terminación prematura de la proteína BHD, la foliculina ²⁶.

Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Celulas Renales

La LHCCR es una variante del síndrome de Reed, consistente en leiomiomas cutáneos y leiomiomas/leiomiosarcomas uterinos. Posteriormente a este síndrome hereditario autonómico se le asocia la presencia de cáncer renal papilar tipo 2 ²⁷. El cáncer renal es la causa de mortalidad por este síndrome, dada la naturaleza agresiva y la frecuencia de metástasis. Aparece un tumor renal papilar tipo 2 en aproximadamente el 20% de familias, a edades tempranas (20-30 años), generalmente unilaterales y solitarios, aunque a menudo son metastásicos a su diagnóstico ²⁸. La identificación de mutaciones en la línea germinal del gen de la fumarato hidratasa (FH), una enzima del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), en 25 de 42 probandos con leiomiomas cutáneos y uterinos y carcinoma renal, confirmó a FH como el gen causante.

Complejo de la Esclerosis Tuberosa

Se trata de una enfermedad genética multisistémica poco común que causa tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales tales como los riñones, el corazón, los ojos, los pulmones y la piel. Las manifestaciones renales fundamentales son angiomiolipomas, y sólo ocasionalmente desarrollan carcinomas renales.

El CET es causado por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2 ²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Jemal A, Siegel R, Ward E et al. CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
- ² Chow WH, Devesa S, Warren JL et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1331-4.
- ³ Homma Y, Kawabe K, Kitamura T et al. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer-recent retrospective analysis at eight institutions. Int J Urol 1995;2:77-80.
- ⁴ Aron M, Nguyen MM, Stein J et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. Eut Urol 2008;54:133-40.
- ⁵ Luciani LG, Cestari R and Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma- age and stage characterization and clinical implications: a study of 1092 patients. Urology 2000; 56:58-62.
- ⁶ Vaishampayan UN, Do H, Hussain M et al. Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. Urology 2003; 62:1012-7.
- ⁷ Berndt SI, Carter HB; Schoenberg MP et al. Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. J Clin Oncol 2007;25:3589-95.
- ⁸ Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-8.
- ⁹ McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Seminars in Oncol 2000; 27:115-23.

- 10 Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114:101-8.
- 11 Theis R, Grieb DM, Burr D et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2008; 8.
- 12 Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS et al. Body mass index and risk of renal cell carcinoma. *Epidemiology* 1999;10:188-91.
- 13 Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-97.
- 14 Chow WH, Gridely G, Fraumeni Jr et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-11.
- 15 Lijkndky W and Reuber MD. Pathologic effects of chronic administration of hydrochlorothiazide, with and without sodium nitrite to F344 rats. *Toxicology and Industrial Health* 1987; 3:413-22.
- 16 Yuan JM, Castela J, Gago Dominguez M et al. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *British J of Cancer* 1998;77:1508-13.
- 17 Matson MA, Cohem EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence and renal cancer. *Medicine* 1999;69: 217-26.
- 18 Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976; 37:1782-7.
- 19 Enterline PE, Hartley J and Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *Br J of Industrial Medicine* 1987; 44:396-401.
- 20 Hu J, Mao Y and White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occupational Medicine* 2002;52:157-64.
- 21 Zbar B, Glenn G, Merino M, et al. Familial Renal Carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *The Journal of Urology* 2007; 177: 461-5.
- 22 Marston W, Vasselli J, Srinivasan R. Genetic basis of cancer of the kidney: Disease-specific approaches to therapy. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 6282-9.
- 23 Lonser RR, Glenn GM, McClellan Walther, et al. Von Hippel-Lindau disease. *The Lancet* 2003; 361: 2059-67.
- 24 Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 4991-5004.
- 25 Lubensky IA, Schmidt L, Zhengping Zhuang, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 517-26.
- 26 Khoo SK, Kahnoski J, Sugimura J et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer Research* 2003;63:4583-7.
- 27 Sudarshan S, Linehan W. M. Bases genéticas del cáncer de riñón. *Seminars in Oncology* 2006; 33: 544-51.
- 28 Cáncer hereditario. Dispublic, S. L. 2006.
- 29 www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/esclerosis_tuberosa.htm.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA RENAL

Dr. Joaquín A. Carballido Rodríguez

Servicio de Urología

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Bajo la denominación carcinoma de células renales (CCR) se incluyen diferentes subtipos de tumores con características histopatológicas y genéticas específicas y cuyo curso clínico y evolución admite notables diferencias entre ellos. Por este motivo acudimos en el momento actual a una verdadera modificación en su comprensión ya que las mencionadas características "específicas" poseen relevancia tanto en su diagnóstico como en su terapéutica. De hecho hasta hace poco al CCR se le consideraba una patología relativamente infrecuente, con presentación clínica generalmente tardía, no abordable desde otro punto de vista terapéutico que no fuese el tratamiento quirúrgico y con un pronóstico desfavorable en aquellos pacientes no sometidos a cirugía y que ya hubiesen desarrollado enfermedad metastática.

En síntesis, nuevos hallazgos genéticos y moleculares, consolidación de nuevas técnicas quirúrgicas y de una manera significativa el incremento de las opciones terapéuticas de carácter farmacológico, inicialmente en la enfermedad metastática, y basadas en la utilización de las denominadas "dianas moleculares" han modificado sustancialmente la comprensión y los límites del CCR.

Paralelamente a estos acontecimientos existe un interés creciente por todos aquellos aspectos que puedan contribuir a explicar la heterogeneidad de la enfermedad y en consecuencia la individualización del tratamiento ya que las cifras de mortalidad asociada a esta localización neoplásica la sitúan como una de las diez más relevantes y concretamente, según las fuentes, en séptimo u octavo lugar entre todas las posibles localizaciones.

En España, datos del año 2002, establecen que el número de pacientes que fallecieron por esta patología fue de 1470 y la estimación de casos en un seguimiento de una población de 90000 habitantes durante siete años se cifró en 7.21 casos por 100000 habitantes/año y datos recientes que proceden del reciente Centro Nacional de Epidemiología establecen una cifra de mortalidad por CCR en 2006 de 1973 casos (1262 hombres y 711 mujeres).

La mortalidad asociada a la neoplasia la sitúa como una de las diez más relevantes y concretamente, según las fuentes, en séptimo u octavo lugar. Asimismo, en términos globales se calcula en torno al 40%, cifra que sitúa al CCR como la neoplasia más letal de la patología urológica sin que en los últimos años cambios se hayan observado cambios en la edad de máxima incidencia ni tampoco en la de máxima mortalidad, que se sitúan en torno a los 70 años.

En España, datos del año 2002, establecen que el número de pacientes que fallecieron por esta patología fue de 1470 y la estimación de casos en un seguimiento de una población de 90000

habitantes durante siete años se cifró en 7.21 casos por 100000 habitantes /año. Datos recientes que emanan del Centro Nacional de Epidemiología establecen una cifra de mortalidad por CCR en 2006 de 1973 casos (1262 hombres y 711 mujeres).

En todo este contexto de "evidencia" de cambios sustanciales en una modalidad de enfermedad neoplásica que conserva unas "características biológicas específicas" es donde necesariamente se deben enmarcar "situaciones clínicas peculiares" que obligan a diseñar estrategias terapéuticas basadas en la complementariedad y utilización combinada. Un ejemplo representativo lo constituye la **terapia neoadyuvante** que conceptualmente tiene como intencionalidad la reducción de la carga tumoral como estrategia para facilitar un tratamiento posterior local con intención radical.

En el caso del CCR las circunstancias clínicas peculiares que pueden observarse en su evolución son infrecuentes e incluyen, básicamente, la presencia de síndromes paraneoplásicos, la necesidad de plantear cirugías radicales imperativas por dolor o hematuria y finalmente los casos de enfermedad localmente avanzada en los que se identifican tumores de gran volumen con/sin compromiso vascular por presencia de ocupación trombotica de los troncos venosos del territorio de la vena renal principal, cava, suprahepáticas, aurícula derecha etc...

La terapia neoadyuvante del CCR basada en la utilización de citocinas y/o vacunas no demostró ser eficaz y con las nuevas dianas terapéuticas está actualmente en su fase inicial de desarrollo y la información disponible se limita a contribuciones esporádicas de grupos de investigación representativos y corresponden bien a estudios piloto o a casos incluidos en diversos protocolos terapéuticos diseñados con otros objetivos diferentes a la evaluación específica de la contribución de la neoadyuvancia. En cualquier caso series quirúrgicas con escaso número de casos, la más extensa con 19 pacientes e incluyendo 12 con tumor primario inicialmente no resecables y 15 M1+.

La escasa experiencia inicial acumulada permite, no obstante, establecer beneficio terapéutico de la neoadyuvancia asociada al ulterior tratamiento quirúrgico en un porcentaje de pacientes extensible al 20% con CCR avanzados con grandes masas tumorales a través de la disminución bien del tamaño tumoral o bien del nivel de ocupación/extensión trombotica (efecto citoreductor y/o disminución del nivel de compromiso vascular). La estratificación de los pacientes acorde a los factores pronósticos asociados a la enfermedad en cada caso, el logro de la menor toxicidad posible sin efecto sobre la cicatrización, el correcto establecimiento del tiempo adecuado de tratamiento y la identificación de pacientes respondedores tributarios de cirugía de consolidación son, las piedras angulares en el desarrollo de esta opción terapéutica y eventualmente su indicación como verdadera opción.

En el futuro, el eventual beneficio de esta estrategia terapéutica, considerada emergente y de gran potencial para algunos autores, deberá necesariamente que referirse al impacto real en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes, objetivos por el momento todavía no disponibles. Solamente estudios prospectivos adecuadamente diseñados permitirán establecer el verdadero valor de las estrategias neoadyuvantes con "dianas terapéuticas" con la finalidad de disminuir el estadio tumoral.

BIBLIOGRAFIA

- Kapoor A.; Gharajeh A.; Sheikh A.; Pinthus T.: *Curr. Oncol*, 2009; 16 Suppl 1: s60-6.
- Karakiewicz P.I.; Suardi N.; Jeldres C.; Audet P. et al.: *Eur. Urol*, 2008; 53: 845-8.
- Carballido J.: *Monografias de Urologia Oncologica*, 2008; Cap. 2. Marge Medical Books.
- Thomas A.A.; Rini B.I.; Lange B.R.; Garcia J. et al.: *The Journal of Urology*, 2009 ;181: 518-23.
- Shuch B.; Riggs S.B., Larochelle J.C.; Kabbinavar F.F. et al.: *BJU Int.*, 2008; 102: 692-6.
- Amin Ch.; Wallen E.; Pruthi R.S.; Calvo B. et al. *Urology* 2008; 72 (4): 864-8.

INMUNOTERAPIA EN EL CARCINOMA RENAL AVANZADO

Dr. José Ángel Arranz Arija

Servicio de Oncología Médica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Existen múltiples evidencias de la relación existente entre el carcinoma de células renales (CCR) avanzado y el sistema inmunitario del paciente. La propia inmunidad del paciente parece ser la responsable de la regresión espontánea observada tras la resección del tumor primario en algunas localizaciones metastásicas, sobre todo a nivel pulmonar, así como de las respuestas completas observadas en el brazo de placebo en algunos estudios aleatorizados ¹. Por otro lado, se ha comprobado que el CCR es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Con esta base, el CCR avanzado ha sido tratado con diversas estrategias destinadas a mejorar la respuesta inmunitaria contra el tumor, como administración de diversas citocinas, linfocitos activados, anticuerpos antitumorales, vacunas, o incluso induciendo una respuesta injerto contra tumor mediante el trasplante alogénico de precursores hemopoyéticos. Sin embargo, la investigación clínica de las estrategias de inmunoterapia ha sido dificultosa, ya que algunos de estos tratamientos conllevan dificultades técnicas para su administración, así como importante toxicidad para los pacientes. Por si esto fuera poco, tras la aparición de los fármacos antiangiogénicos, inhibidores tirosina kinasa, e inhibidores de mTOR, los grupos cooperativos abandonaron de forma casi definitiva la investigación en inmunoterapia para dedicarse a las nuevas estrategias. Por todo lo anterior, la inmunoterapia ha caído en desuso como tratamiento del CCR avanzado. En este resumen nos ocuparemos solo del empleo de citocinas dado que es única modalidad terapéutica que ha sido utilizada de forma general e incluso considerada durante años como el único tratamiento potencialmente eficaz para esta enfermedad.

La primera citocina utilizada fue el interferon (INF). Existen tres tipos de interferones: alfa, beta y gamma. El INF alfa, producido por las células mononucleares, es capaz de estimular la inmunogenicidad tumoral facilitando la expresión de antígenos de histocompatibilidad tipo I, estimula a las células T citotóxicas, regula la actividad de células NK y macrófagos, y tiene además efecto antiproliferativo y antiangiogénico. Los estudios fase II en monoterapia mostraron una tasa de respuesta objetiva que en algunos casos llegó al 30%. En un ensayo fase III realizado por el Medical Research Council ², con medroxiprogesterona como brazo control, se observó una reducción del riesgo del 28% en el riesgo de muerte, un incremento en la mediana de supervivencia de 2.5 meses, y una supervivencia a 1 año del 43% vs 31%, incluso a pesar de que más del 40% de los pacientes no estaban nefrectomizados. Los efectos secundarios más frecuentes del interferon son astenia, anorexia, náuseas y cuadro pseudogripal. En un metanálisis de cuatro ensayos con 644 pacientes, el INF se asoció con un 12.5% de respuestas, y una reducción significativa del riesgo de muerte respecto a esquemas sin citocinas (HR: 0.74). Un 31% de los pacientes precisó reducción de dosis y no hubo diferencias entre INF 2a y 2b. La dosis habitualmente empleadas oscilan entre

5 -18 MU 3 veces por semana, al menos 3 meses, y en general hasta progresión o toxicidad. No hay diferencias entre la vía im, iv o sc, pero ésta última es mejor tolerada ³.

La interleukina 2 (IL2) no tiene efecto antiproliferativo directo y ejerce su efecto estimulando la inmunoreactividad del huésped, mediante expansión de poblaciones celulares con actividad citotóxica: células NK, células LAK (lymphokine-activated killer) y ciertas subpoblaciones de linfocitos T. Inicialmente se administró junto con células LAK y/o linfocitos infiltrantes de tumor, pero esta estrategia no es superior a la monoterapia en bolo. El esquema más empleado en los siete estudios fase II del NCI, (255 pacientes incluidos) es el de 600.000 – 720.000 UI/Kg de IL2 en infusión iv de 15 minutos, cada 8 horas hasta un total de 14 dosis, a lo largo de 5 días, con soporte hemodinámico. Tras una semana de descanso, se repetía el mismo esquema, y todo lo anterior a su vez cada 6 -12 semanas en los pacientes con respuesta o estabilización. La mayoría de los autores recomiendan suspender el tratamiento tras dos ciclos completos si no hay respuesta, y en caso contrario mantenerlo hasta respuesta completa o toxicidad inaceptable. El análisis último análisis conjunto mostró un 15% de respuestas globales (7% de respuestas completas), con una mediana de duración de respuesta fue de 54 meses, que en algunos casos superó los 10 años. Entre un 10 – 20% de los pacientes permanecen vivos y libres de enfermedad a largo plazo. La mediana de supervivencia de la serie fue de 16.3 meses, pero no se ha alcanzado en los pacientes con remisión completa (más de 80 meses) ⁴. Sin embargo, el tratamiento está asociado con una toxicidad cardiovascular importante (síndrome de debilidad capilar), que requiere soporte de cuidados intensivos, además de fiebre, cuadro seudogripal y alteraciones neurológicas, por lo que se necesita una exquisita selección de los pacientes que pudieran ser susceptibles de recibirlo. En cualquier caso, tras más de 20 años de uso de IL-2 recombinante, ha quedado bien establecido que hasta un 15% de los pacientes susceptibles de recibir este tratamiento, pueden conseguir remisiones completas que se mantienen durante años (en ocasiones tras cirugía de masas residuales), y es posible que curaciones definitivas.

Ningún esquema o combinación ha superado los resultados de la monoterapia con dosis altas de IL2. Los esquemas de infusión continua desarrollados en Europa finalmente no mejoraron la eficacia, la toxicidad, ni la necesidad de soporte intensivo ⁵. En un ensayo aleatorizado, la interleukina a dosis bajas y la interleukina por vía subcutánea obtuvieron menores porcentaje de respuesta, aunque similar supervivencia ⁶. La administración de INF junto con IL2 intravenosa a dosis altas no mejora los resultados de supervivencia. En un ensayo fase III con dosis intermedias d IL2, la combinación de ambas citokinas se asoció con mayor porcentaje de respuestas y supervivencia a 1 año, pero no en supervivencia global ⁷. La combinación de IL2 e INF por vía subcutánea aunque parece inferior a las altas dosis de IL2, podría ser una alternativa a ésta por su menor toxicidad, aunque quizá solo podría ser apropiada para pacientes de buen pronóstico ^{8,9,10}. Finalmente, en el estudio RE04 de la EORTC, la combinación de IL2sc-iNFsc-5FUiv no fue superior a INF en monoterapia, si bien las respuestas completas fueron más duraderas con la combinación ¹¹.

Parece claro por tanto que la inmunoterapia es un tratamiento muy beneficioso pero solo para algunos pacientes, por lo que es imprescindible realizar una selección a priori de los pacientes susceptibles de beneficiarse de ella. En primer lugar, se ha demostrado en dos ensayos clínicos que

la inmunoterapia es más eficaz en pacientes nefrectomizados ^{12,13}. Por otra parte, existen diversas clasificaciones pronósticas que identifican hoy claramente subgrupos de pacientes que apenas se benefician del tratamiento con inmunoterapia ^{14,15,16}. Por último, existen factores pronósticos histológicos y moleculares que en un futuro pueden ayudar a identificar pacientes respondedores. En este sentido, se ha comprobado que la expresión elevada de anhidrasa carbónica IX, un enzima que interviene en la regulación del pH intra y extracelular en los periodos de hipoxia, se asocia con mejor respuesta a IL2. Los pacientes con tumores no de células claras son menos susceptibles de responder a este tratamiento ^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gleave ME; Elhilali M; Fradet Y; Davis I; Venner P; Saad F; Klotz LH; Moore MJ; Paton V; Bajamonde A. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. N Engl J Med 1998;338:1265-71.
- ² Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353:14-7.
- ³ Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev:CD001425, 2005.
- ⁴ Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G: Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am 2000; 6:S55-S57, (suppl 1).
- ⁵ Negrier S, Maral J, Drevon M, et al: Longterm follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. Cancer J Sci Am 6:S93-S98, 2000 (suppl 1).
- ⁶ Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al: Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3127-32.
- ⁷ Négrier S, Escudier B, Lasset C, et al: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma: Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med 1998; 338:1272-8.
- ⁸ McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al: Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:133-41.
- ⁹ Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al: Is intravenous (iv) IL2 superior to subcutaneous (sc) IL2 in good prognosis patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) receiving a combination of IL2 and alpha Interferon (IFN)? Results of the prospective randomized PERCY Duo trial. J Clin Oncol 2006; 24:225s (abstr 4536).
- ¹⁰ Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al: Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. J Clin Oncol 2005; 23:380s, (abstr 4511).
- ¹¹ Gore. Interferon- (IFN), interleukin-2 (IL2) and 5-fluorouracil (5FU) vs IFN alone in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of the randomised MRC/EORTC RE04 trial. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5039).
- ¹² Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001; 345:1655-9.
- ¹³ Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet 358:966-70, 2001.

- ¹⁴ Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al: Interferon-alfa as a comparative treatment for Role of Cytokine Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 20:289-96, 2002.
- ¹⁵ Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: A report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 13:1460-8, 2002.
- ¹⁶ Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al: Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 88:348-53, 2003.
- ¹⁷ Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al: Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 20:2376-81.
- ¹⁸ Atkins M, Regan M, McDermott D, et al: Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3714-21.

TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE RIÑÓN. INHIBIDORES DE MTOR: EVEROLIMUS EN CARCINOMA RENAL AVANZADO

Dr. Daniel 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 es localizado. En estadios avanzados cuando el tumor se extiende más 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.

Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales sitúan el origen del CCR en el epitelio tubular proximal (córtez renal). Los principales subtipos histológicos son: carcinoma de células claras o hipernefoma (Grawitz) en un 70 a 80% de casos, carcinoma papilar tipo I y II (10 a 15%), carcinoma cromóforo (10%), oncocitoma, cromofílico, sarcomatoide y carcinoma de los ductos colectores (< 3%). El CCR puede aparecer de forma esporádica o hereditaria en cualquiera de los subgrupos mencionados. Las formas hereditarias son 4 y la más estudiada es el síndrome de von Hippel Lindau (VHL), además del carcinoma papilar hereditario, el oncocitoma renal familiar (síndrome cutáneo hereditario Birt Hogge Dube) y el carcinoma de los ductos colectores.

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 cms (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.

Existen múltiples nomogramas internacionales validados para identificar los factores pronósticos negativos de supervivencia, siendo el más utilizado el del grupo del Dr.R.Motzer (MSKCC). La

mayoría de ellos coinciden en que el estadio (TNM), anemia, hipercalcemia, LDH, ausencia de nefrectomía y PS 2, son los factores pronósticos asociados a peor supervivencia. Se estima que la supervivencia a 5 años para los estadios I es del 95%, del 88% para los estadios II, del 50% para los estadios III y del 15 a 20% para los estadios IV.

El tratamiento tradicional del CCR avanzado se ha centrado durante años en el uso de agentes inmunomoduladores como la interleuquina 2 (IL2) y el interferón alfa (IFNa). Hasta hace poco, las dosis altas de IL2 era el único tratamiento aprobado por la FDA para el CCR metastásico con unas tasas de respuestas de 15 a 20% de casos, con una tasa elevada de toxicidad y 3 a 4% de muertes tóxicas. El IFN alfa tiene un uso más extendido en diferentes países de Europa a dosis variables de 3 MU a 12 MU sub-cutáneo 3 veces en semana, alcanzando tasas de respuesta del 7 al 14% y con un mejor perfil de toxicidad. Un metanálisis ha demostrado que el IFNa ofrece frente a observación una mayor tasa de respuesta (HR: 4.89, $p = <0,0001$), así como, una reducción del riesgo de muerte de un 37%.

Recientes avances en el desarrollo y patogénesis 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.

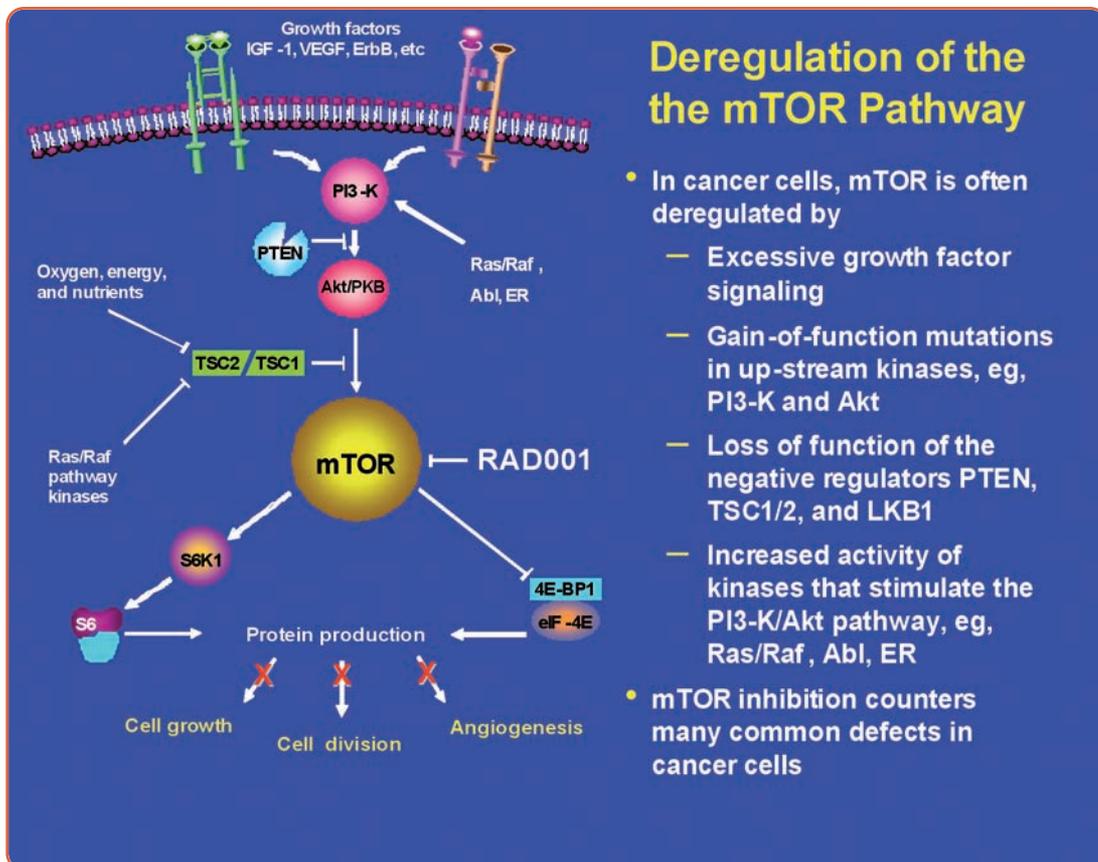
Destacar de los nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas a nivel molecular tanto a los inhibidores de tirosina-quinasa (TKIs), anticuerpos monoclonales e inhibidores de mTOR. Aprobados y con indicación para 1º línea de tratamiento los remarcamos en el siguiente cuadro.

| Clinically Available Targeted Agents for Advanced RCC | | | | | |
|--|---------------|---|-------------|-----------------|---|
| • 4 targeted agents available for advanced RCC | | | | | |
| Agent | Target | Efficacy in Randomized Phase III Trials | | | |
| | | Comparison | No. Treated | ORR | TTP(mos) |
| Bevacizumab | VEGF | Bevacizumab + IFN- α vs Placebo + IFN- α ¹ | 649 | 31% vs 13% | 10.2 vs 5.4; $P = .0001$ |
| | | Bevacizumab + IFN- α vs IFN- α ² | 732 | 26% vs 13% | 8.5 vs 5.2; $P < .0001$ |
| Sunitinib | VEGF receptor | Sunitinib vs IFN- α ³ | 750 | 37% vs 9% | 11.1 vs 5; $P = .00001$ |
| Sorafenib | VEGF receptor | Sorafenib vs Placebo ⁴ | 903 | 10% vs 2% | 5.5 vs 2.8; $P = .000001$ |
| Temsirolimus | mTOR | Temsirolimus vs IFN- α vs both agents ⁵ | 626 | 9% vs 7% vs 11% | 3.7 vs 1.9 (IFN- α); $P = .001$ |

1. Escudier B et al. *Lancet*. 2007;370:2103. 2. Rini BI et al. 2008 ASCO Genitourinary Cancers Symposium; Abstract 350.
3. Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2007;356:115. 4. Escudier B et al. *N Engl J Med*. 2007;356:125.
5. Hudes G et al. *N Engl J Med*. 2007;356:2271.

RAD001 (everolimus) es un antibiotico del grupo de los macrólidos derivado de la rapamycina 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 nucleo.

mTOR (**m**ammalian **T**arget **O**f **R**apamycin), es una protein kinasa que regula el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad y la supervivencia celular, asi 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 kinasa tipo serina-treonina específico de la protina mTOR y actua 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 proteina de capacidad inmno genica 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-kinasa. 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 rama). Permitía el uso previo de Sorafenib, Sunitinib, ambos e incluso que hubiesen recibido avastin y/o citoquinas.

Recientemente aprobado para su uso tras fallo y/o intolerancia a inhibidores de tirosina-kinasa por la FDA (3/09) y pendiente de aprobación por las agencias reguladoras europeas y locales. Actualmente disponible para su administración dentro de un programa de uso expandido controlado y aprobado por el ministerio en nuestro país.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999, 281:1628-31.
- McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000, 27: 115-23.
- Cohen HT, McGovern FJ. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005, 353:2477-90.
- 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.
- Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:673-82.
- ElGalley R. Surgical management of renal tumors. *Radiol Clin North Am* 2003, 41(5): 1053-65.
- Motzer RJ, Hutson TH, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007, 356:114-24.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear renal cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007, 356:125-34.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, IFN alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007, 356:2271-81.
- 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.
- R. Motzer, B Escudier, S Oudard. 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).
- Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372, 9637, 449-56. 2008.

TEMSIROLIMUS

Dra. Begoña Mellado González

Servicio de Oncología Médica

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Temsirolimus es un inhibidor de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) diseminado, con características de mal pronóstico. Su aprobación se basó en los resultados de un ensayo fase III en que se demostró un beneficio en supervivencia global en este tipo de pacientes ¹. Dicho estudio evidenció por primera vez que la inhibición de mTOR tenía relevancia clínica en el tratamiento del con cáncer.

La vía de mTOR está implicada en la regulación intracelular de la proliferación, apoptosis y respuesta a la hipoxia. La alteración de las vías de la hipoxia, en relación con la pérdida de función del gen VHL es un mecanismo oncogénico esencial en el CCR tipo células claras. Esta alteración genética tiene como consecuencia una estabilización de los factores de transcripción inducibles por la hipoxia (HIF), lo que a su vez induce una expresión aumentada de VEGF, VEGFR, bFGF y PDGF y, como consecuencia, un aumento de proliferación y angiogénesis tumoral. mTOR facilita la translación del mRNA de HIF1 α . Por otro lado, la activación de VEGFR, bFGF y PDGF es capaz, a su vez, de activar PI3K/AKT/mTOR en las células tumorales, células endoteliales y pericitos. La vía PI3K/AKT/mTOR está regulada por PTEN. Por ello, los tumores en los cuales la activación paracrina o autocrina de receptores que activan la de transducción de PI3K/Akt/mTOR o con mutaciones de PTEN, pueden se especialmente sensible a los análogos de rapamicina.

En concreto, en carcinoma renal, la eficacia anti-tumoral de temsirolimus se basaría la disminución de translación de HIF1 α , como consecuencia de la inhibición de mTOR. Temsirolimus ha mostrado efecto antiproliferativos *in vitro* en modelos de CCR, a través de la ihibición de vias de supervivencia, efectos en ciclo celular (acúmulo de las células en fase I) apoptosis y angiogénesis. ²

Temsirolimus es un derivado del fármaco inmunosupresor rapamicina. Se administra de forma endovenosa. Se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático, a través del citocromo CYP450 3A4/5. Datos pre-clínicos sugieren que su administración intermitente minimiza su efecto inmunosupresor y mantiene su efecto antitumoral. Tiene un perfil de toxicidad seguro. Su toxicidades más prevalentes son la cutánea, estomatitis y trombocitopenia.

En ensayos fase I, temsirolimus mostró respuestas objetivas en pacientes con carcinoma de células renales ^{3,4}, lo que llevó a su ulterior desarrollo clínico en este tumor. En un ensayo fase II aleatorizado de diferentes dosis de temsirolimus (25, 75 o 250 mg por semana) se investigó

actividad de este agente en pacientes con carcinoma renal diseminado refractario a citoquinas. Aproximadamente el 85% de los pacientes habían recibido interleukina 2 previa y 45% interferón. Temsirolimus mostró un porcentaje de respuestas objetivas del 7%, un 26% de respuestas *minor*, 17% de estabilizaciones de más de 6 meses de duración y una supervivencia en los pacientes con criterios de pronóstico pobre o intermedio claramente superior a la esperada en controles históricos de tratamiento con interferón. Sorprendentemente, no se observaron diferencias en toxicidad o actividad en cuanto las diferentes dosis utilizadas y se escogió la dosis de 25 mg semanal para ulterior desarrollo clínico en monoterapia. Un ensayo fase I/II estableció la dosis de la combinación de temsirolimus más interferón. ⁵

Los resultados prometedores de estos ensayos iniciales llevaron a realizar un ensayo fase III en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR diseminado con características de mal pronóstico. ¹ En este ensayo se comparó la eficacia de temsirolimus (25 mg por semana endovenoso) en monoterapia frente a interferón (de 3 MU hasta 18 MU, subcutáneo, 3 veces por semana, frente a la combinación de ambos agentes (15 mg por semana endovenoso de temsirolimus más interferón 6 MU subcutáneo 3 veces por semana). El estudio incluyó un total de 626 pacientes. Su objetivo fue demostrar un beneficio en la supervivencia global. Los pacientes que recibieron temsirolimus en monoterapia presentaron una mayor supervivencia (*hazard ratio* 0.73; intervalo de confianza (CI) del 95% 0.58 - 0.92; P = 0.008) y una mayor supervivencia libre de progresión (P<0.001) que los pacientes que recibieron interferón en monoterapia. La combinación de temsirolimus e interferón no presentó diferencias significativas frente a interferón en monoterapia (*hazard ratio*, 0.96; 95% CI, 0.76 - 1.20; P = 0.70). Las medianas de supervivencia fueron de 7.3, 10.9 y 8.4 meses para los pacientes tratados con interferón, con temsirolimus y con la combinación, respectivamente. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentaba histología tipo células claras y el 20% otras histologías, la mayoría de los cuales pertenecían al tipo papilar; el 26% eran de pronóstico intermedio y el 65% habían sido sometidos a nefrectomía previa. El beneficio a favor de temsirolimus se observó en todos los grupos. Las toxicidades más frecuentes fueron rash, edema periférico, hiperglicemia e hiperlipidemia en los pacientes que recibieron temsirolimus, mientras que la astenia fue más común en aquellos tratados con interferón.

En la actualidad temsirolimus está en desarrollo clínico en diferentes tipos tumorales. En carcinoma renal, diversos estudios ensayan su papel en diferentes grupos de riesgo, primera o segunda línea y/o en combinación con otros agentes anti-diana.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 31;356(22):2271-81.
- ² Konings IR, Verweij J, Wiemer EA, Sleijfer S. The applicability of mTOR inhibition in solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 , 9(3):439-50.
- ³ Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2336-47.

- ⁴ Peralba JM, DeGraffenried L, Friedrichs W, Fulcher L, Grünwald V, Weiss G, Hidalgo M. Pharmacodynamic Evaluation of CCI-779, an Inhibitor of mTOR, in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2003 Aug 1;9(8):2887-92.
- ⁵ 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 Mar 1;22(5):909-18.
- ⁶ Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD et al. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal. *J Clin Oncol.* 2007 1;25(25):3958-64.

FARMACOS ANTIANGIOGÉNICOS EN CÁNCER RENAL AVANZADO: BEVACIZUMAB

Dr. Miguel Àngel Climent Durán

Servicio de Oncología Médica

Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

La mayoría de los pacientes con carcinoma renal de células claras tienen mutaciones en el gen supresor von Hippel-Lindau, lo que conlleva una transcripción aumentada de varios genes dependientes de la hipoxia. Uno de ellos es el VEGF (factor de crecimiento vasculoendotelial), una molécula proangiogénica potente que inhibe la apoptosis celular y la maduración de las células dendríticas y, también, estimula la angiogénesis tumoral. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo mecanismo de acción es la inhibición del VEGF.

Los estudios iniciales demostraron su actividad en carcinoma renal de células claras metastásico. Un estudio fase II aleatorizado que comparaba dos dosis de bevacizumab (3 mg/kg/14 días vs 10mg/kg/14 días) con placebo en pacientes previamente tratados con interleukina o con contraindicación para recibirla, demostró una prolongación estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión de 2,5 a 4,8 meses, en los pacientes que recibieron tratamiento con dosis más altas. Otro estudio fase II comparativo en primera línea con bevacizumab a dosis de 10mg/kg/14 días, frente a la combinación con erlotinib 150 mg/día, evidenció una tasa de respuestas de un 14% y una supervivencia libre de progresión de 9,9 meses en los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia. La combinación con erlotinib no parece mejorar los resultados frente al tratamiento en monoterapia. Por otro lado, la eficacia y seguridad del bevacizumab en monoterapia como en combinación con quimioterapia o fármacos anti-diana, estaba ampliamente estudiada en los estudios realizados en otras localizaciones tumorales.

A comienzos de 2005 se inició el reclutamiento en los estudios fase III comparativos en cáncer renal de células claras metastásico en primera línea que comparaba el tratamiento estándar con interferon 9mUI/tres veces por semana frente a este tratamiento combinado con bevacizumab 10mg/kg/14 días. El estudio fue doble ciego frente a placebo en el caso del estudio AVOREN y abierto en el llevado a cabo por el CALGB.

El estudio AVOREN, internacional y multicéntrico, incluyó 649 pacientes. Los pacientes debían ser de buen pronóstico o pronóstico intermedio según la clasificación de Motzer, debían ser tumores con histología de células claras predominante (< 50%), con nefrectomía previa y tanto con enfermedad medible como evaluable según criterios RECIST. Aunque el objetivo inicial del estudio fue hallar diferencias en la supervivencia global, este objetivo fue modificado posteriormente por la supervivencia libre de progresión, debido a que el tratamiento de los pacientes en segunda línea con los nuevos fármacos, así como el posible en el tratamiento de los pacientes, podía modificar la evolución de la enfermedad en las dos ramas de tratamiento. Las características de los pacientes

estaban bien distribuidas entre los dos brazos de tratamiento. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuestas a favor de la rama de tratamiento combinado con bevacizumab (31% vs 13%; $p < 0,0001$), así como de la supervivencia libre de progresión (10,2 vs 5,4 meses; $p < 0,0001$). Esta diferencia en la supervivencia libre de progresión se mantuvo estadísticamente significativa tanto en los pacientes de buen pronóstico (12,9 vs 7,6 meses; $p = 0,004$), como en los de pronóstico intermedio (10,2 vs 4,5 meses; $p < 0,0001$), pero no así en los escasos pacientes incluidos (menos del 9%) que presentaban características de mal pronóstico. Aunque se evidencia una tendencia a que los pacientes con tratamiento combinado presenten una mejor supervivencia global, los resultados maduros se presentarán en ASCO 2009. Los efectos adversos fueron superiores en la rama de combinación, sobre todo los asociados al tratamiento con bevacizumab: proteinuria (18% vs 3%), hipertensión (26% vs 9%), sangrado (33% vs 9%). Sin embargo, la mortalidad debida a efectos adversos fue equivalente entre ambas ramas (2%). Otros efectos adversos se presentaron en una proporción similar en ambas ramas: cansancio (33% vs 27%), astenia (32% vs 28%), síndrome pseudogripal (24% vs 25%), anorexia (36% vs 30%) o fiebre (45% vs 43%). En un estudio no programado de los pacientes en los que se reduce la dosis de interferon durante el tratamiento debido a los efectos adversos, manteniendo la dosis de bevacizumab, se evidencia una mejoría en la tolerancia sin que esto parezca que repercuta en un resultado terapéutico peor. Este análisis plantea la necesidad de estudiar si el tratamiento con interferon podría ser a dosis más bajas y mejor tolerada, manteniendo su eficacia clínica al combinarlo con bevacizumab.

El estudio llevado a cabo por el CALGB 90206 es similar anterior pero con algunas características que lo diferencia: no se requería nefrectomía previa y no era un estudio doble ciego. Se incluyeron 732 pacientes de buen pronóstico o pronóstico intermedio según la clasificación de Motzer. La tasa de respuestas es estadísticamente superior en los pacientes tratados con la combinación (25,5% vs 13,1%; $p < 0,0001$), así como la supervivencia libre de progresión (8,5 vs 5,2 meses; $p < 0,0001$). Esta diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión se mantiene en los subgrupos de buen pronóstico (11,1 vs 5,7 meses; $p = 0,0012$) y pronóstico intermedio (8,4 vs 5,3 meses; $p = 0,0017$), pero no en los pocos pacientes incluidos de mal pronóstico (un 10%). El perfil de tolerancia y la toxicidad es muy similar a la descrita en el estudio AVOREN. No disponemos de datos sobre la supervivencia global aunque se espera que sean comunicados en ASCO'09.

La combinación de bevacizumab con los nuevos TKI (sorafenib y sunitinib) se ha visto dificultada por la aparición de toxicidad importante que obligó a reducir dosis o paralizar el tratamiento en los estudios fase I/II, por lo que no parece que sea posible la combinación efectiva y tolerable con sunitinib y con sorafenib sólo con dosis reducidas de ambos fármacos. No es así en la combinación con los fármacos inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) que se asoció a una actividad importante en primera línea (RC 23%; RM 43%; EE 10% con everolimus) y con toxicidades grado $\frac{3}{4}$ infrecuentes. Actualmente se están llevando a cabo estudios fase III de las combinaciones de inhibidores de mTOR con bevacizumab frente a la combinación de interferon+bevacizumab. Otra vía de investigación actual es la valoración de qué terapéutica secuencial de fármacos en primera y segunda línea es más beneficiosa para el paciente valorando la supervivencia global a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al: Bevacizumab plus interferon α -2^a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
- Rini BI, Halabi S, Rosemberg JE, et al: CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon- α versus interferon- α monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Genitourinary Symposium*. 2008.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.
- Bukowski RM, Kabbinavar F, Figlin RA, et al: Bevacizumab with or without erlotinib in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(suppl 18s): 222s.
- Whorf RC, Hainsworth JD, Spigel RD, et al: Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD0001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 Suppl; abstr 5010).
- Sosman JA, Flaherty K, Atkins MB et al: A phase I/II trial of sorafenib with bevacizumab in metastatic renal cell cancer patients. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5011).
- Feldman DR, Ginsberg MS, Baum M, et al: Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5100).

INHIBIDORES DE TIROSINKINASAS EN EL CÁNCER DE RIÑÓN AVANZADO: SORAFENIB

Dr. José Pablo Maroto Rey

Servicio de Oncología Médica

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Sorafenib fue el primer fármaco en contar con un ensayo fase III en el que, en comparación con placebo, aumentaba el intervalo libre de progresión de pacientes con carcinoma de células claras (CCR) metastásico que o bien no eran candidatos o fallaron a un tratamiento con inmunoterapia, y con un perfil de toxicidad no superior a placebo. El rápido cambio en los tratamientos de primera línea en el CCR ha redefinido el papel de Sorafenib dentro de nichos específicos de pacientes en espera de resultados de diferentes ensayos clínicos en marcha en la actualidad.

MECANISMO DE ACTUACIÓN

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 VGFR y PDGF¹.

EFICACIA CLÍNICA

El ensayo fase III con diseño doble-ciego se presentó en ASCO 2005² y fue publicado por Escudier y cols. en 2007³. 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 Motzer⁴, ausencia de metástasis cerebrales y buen estado general. El objetivo era supervivencia global, si bien una enmienda posterior aceptó la administración de 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 sólo de un 2%, si bien hasta un 74% de los pacientes presentaban algún grado de reducción tumoral que no llegaba a cumplir los criterios RECIST de respuesta parcial. 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 sorafenib⁵.

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 apoyando el manejable perfil de toxicidad del fármaco.

En la situación actual en la que la inmunoterapia ya no es la primera línea de tratamiento en el carcinoma renal, y sin haber demostrado un beneficio en supervivencia en relación a interferón en primera línea, Sorafenib está aceptado en la mayoría de las guías de tratamiento en primera línea en pacientes no candidatos a inmunoterapia y en segunda línea tras fallo a inmunoterapia (categoría 1), o fallo a otros inhibidores de la tirosín kinasa (categoría 2b). Es un fármaco a tener en cuenta por su perfil de toxicidad y tolerabilidad en pacientes frágiles, en el tratamiento de pacientes no candidatos a los tratamientos habituales.

FUTURO

Hay dos estudios 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 la enfermedad metastásica están en marcha ensayos clínicos que intentan aclarar el posible papel del fármaco en el contexto de un tratamiento de secuenciación, tras el fallo a un primer inhibidor de tirosín kinasa o bien de un inhibidor de m-TOR, así como ensayos en segunda línea al fallo de Sunitinib en comparación con Axitinib y Temozolomida.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6388-92.
- ² 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.
- ³ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE RIÑÓN AVANZADO. SUNITINIB

Dr. Emilio Esteban, Dra. Carolina Muriel, Dr. Miguel Sanmamed

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 80% de todos los subtipos de histologías relacionadas con una neoplasia desarrollada en el riñón. Este tumor y concretamente en ese subtipo histológico continúa experimentando un cambio tanto en términos de perfil de los pacientes y de las estrategias de tratamiento. El desarrollo de un conocimiento biológico molecular y de grupos pronósticos han sido la base para una mejor caracterización de tratamientos más selectivos que han llevado a que el CCR haya pasado de ser resistente al tratamiento sistémico a considerarse como un ejemplo de eficacia de los agentes biológicos específicos.

Hasta hacer relativamente poco tiempo, el abordaje terapéutico de los pacientes con CCR se sustentaba en la utilización de la inmunoterapia inespecífica o citocinas (CK) como el Alfa-Interferón (INF) en base a varios estudios comparativos y un meta-análisis confirmativo de su capacidad para ofrecer una mediana de supervivencia de 13 meses (7 meses sin tratamiento) o la Interleukina-2, relacionada con un 10% de largos supervivientes en una serie restringida y seleccionada de pacientes ^{1,2}. Ningún otro tipo de estrategia terapéutica adicional basada en la combinación de esas drogas o la utilización de quimioterapia u hormonoterapia ha podido mejorar dichos resultados. No obstante, en la década de los años 90 mediante estudios comparativos, se pudo confirmar la utilidad de la nefrectomía asociada al tratamiento sistémico con INF con respecto a solo INF para mejorar la supervivencia global de los pacientes con CCR en situación avanzada ³ La experiencia recabada con todos los trabajos basados en la inmunoterapia además, ha servido para poder distinguir diferentes variables pronósticas relacionadas con el estado general del paciente, el intervalo libre de enfermedad desde su diagnóstico y datos analíticos como los valores de la DLH, hemoglobina y calcio para clasificar en tres grupos pronósticos a los pacientes dependiendo del número de variables presentes ⁴.

Por otra parte, los avances en el conocimiento de la biología molecular del CCR han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión del tumor. La vía más importante es la relacionada con el gen de Von Hippel Lindau (VHL) que actúa como un supresor de tumores, localizado en el cromosoma 3p25-26. Este gen se encuentra inactivado en aproximadamente un 80% de los CCR, bien sea por delección, mutación o metilación. Una de sus funciones es codificar una proteína que forma parte de un complejo multiproteico cuya función es la de controlar (destruir o permitir que siga acumulándose) el factor transcripcional inducible por hipoxia I (HIF-1 α). La función normal del complejo HIF-1 (heterodímero compuesto por

las subunidades α y β) es la regulación de la expresión de varios genes en condiciones de hipoxia. En condiciones normales, HIF- α es hidrolizado enzimáticamente por el complejo proteico VHL y finalmente degradado en el interior de los proteosomas celulares. En hipoxia, en cambio, HIF- α no es hidroxilado y se internaliza en el núcleo celular, uniéndose a HIF- β y formando el heterodímero HIF-1. Este heterodímero se une a otros co-factores y activando la transcripción de múltiples genes inducibles por hipoxia, como son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor transformador de crecimiento (TGF α), todos ellos implicados en los mecanismos de angiogénesis, regulación del PH y microambiente celular, crecimiento y supervivencia celular, fundamentalmente mediante la activación de los receptores tirosina quinasa (TK) correspondientes (5). El HIF-1 no solamente está regulado por el complejo proteico VHL, sino que existen otras vías implicadas. La unión de factores de crecimiento a receptores TK puede hacer aumentar los niveles de HIF-1 α a través de la vía Ras/Raf/Map quinasa o a través de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Por otra parte, la proteína TK transductora de señal mammalian target of rapamicina (mTOR) se encuentra regulado por AKT y su activación aumenta los niveles de HIF-1 α independientemente del estado del gen VHL. El AKT a su vez se encuentra regulado negativamente por PTEN y la pérdida de PTEN, observada en una gran mayoría de pacientes afectos de CCR de mal pronóstico, conlleva a un aumento en la expresión de HIF ⁶.

Todos esos conocimientos han servido en primer lugar para comprender que en el desarrollo de este y otros tumores existen múltiples vías de crecimiento o señalización y en segundo lugar para el desarrollo de agentes biológicos que de forma selectiva puedan bloquear una o varias de esas vías, entre los que se encuentra el sunitinib que a continuación pasamos a describir.

SUNITINIB (SU11248, SUTENT®)

Es un inhibidor oral multi-selectivo que actúa sobre VEGFR y PDGFR, con actividad adicional sobre c-kit y FLT-3. Los dos primeros estudios valorando su actividad fueron ensayos fase II realizados en pacientes que habían progresado al tratamiento con CK. El esquema de tratamiento fue 50 mg/día durante 4 semanas, seguido de dos semanas de descanso (ciclos de 6 semanas). En el primer estudio se incluyeron 63 pacientes con CCR metastático asociado o no a otro tipo de histologías. Un 40% de los pacientes presentaron respuesta parcial y un 27% enfermedad estable. El tiempo medio a la progresión se encontraba alrededor de los 9 meses, con una supervivencia global de 16,4 meses ⁷. El siguiente estudio se llevó a cabo en pacientes con CR exclusivamente de la variedad de células claras, objetivándose resultados muy similares. Un 22% se mantuvo en enfermedad estable durante al menos 3 meses, con una duración media de respuesta de unos 10 meses y una SLP de 8,1 meses. Como efectos secundarios más relevantes grado (G) 2-3, destacaron en ambos estudios la astenia (38%), diarrea (24%), náuseas (19%) y síndrome mano-pie (8%) ⁸.

Estos resultados dieron paso a un estudio fase III en el que se comparó sunitinib con el tratamiento estándar en ese momento basado en INF como primera línea en pacientes con CCR metastático. En el trabajo se incluyeron 750 pacientes con el objetivo primario de encontrar diferencias en la SLP. En los resultados, el sunitinib se asoció a un aumento significativo de la SLP, [11 meses *versus* 5 meses (HR 0,52; 95% IC: 0,43-0,61; $p < 0,00001$)]. Asimismo, en el grupo de pacientes tratados con sunitinib se observó un mayor número de respuestas objetivas (39 *versus* 8%, $p < 0,001$) y un

retraso significativo en el deterioro sintomático de los pacientes y mejoría en su calidad de vida. En cuanto a la toxicidad, fue en general leve o moderada para ambos tratamientos ($p < 0,0001$). La astenia grado 3-4 fue significativamente superior en el grupo de tratamiento con interferón (12 *versus* 7%), sin embargo los pacientes tratados con sunitinib presentaron mayor incidencia de diarrea G3-4 (5 *versus* 0%), vómitos (4 *versus* 0%), hipertensión G3-4 (8 *versus* 1%) y síndrome mano-pie G3-4 (5 *versus* 0%). En cuanto a alteraciones analíticas G3-4, la neutropenia (12%) y la trombocitopenia (8%) fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento con sunitinib ⁹. Otro de los objetivos secundarios de este estudio era valorar la supervivencia global de los pacientes con un poder estadístico del 85% para confirmar una mejoría del 35%. En la última reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrada en el año 2008 se presentaron los datos de SG en base al registro de 390 eventos muerte confirmándose la mejoría a favor del grupo de pacientes tratado con sunitinib (26 *versus* 21 meses). Dicha ventaja es mucho más evidente en el caso de censurar o retirar de la curva de supervivencia a los pacientes tratados con INF que fueron posteriormente tratados con sunitinib u otros antiangiogénicos (28 *versus* 14 meses) ¹⁰. Datos retrospectivos de este estudio confirman la necesidad de mantener la dosis y esquema de administración establecido como estándar con el sunitinib para asegurar la mejoría en el porcentaje de respuesta y supervivencia.

Todos esos resultados basados en estudios amplios fase II y comparativos, han sido la base para que la FDA y la EMEA así como las guías de actuación tanto europeas como americanas hayan aceptado la utilización de Sunitinib como tratamiento en primera línea para los pacientes con CCR de pronóstico bueno e intermedio. Esas agencias, también incluyen al sunitinib como una alternativa válida de tratamiento tanto para aquellos pacientes considerados de mal pronóstico en primera línea de tratamiento como en segunda línea para los tratados previamente con CK.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ RJ. Motzer y cols. JCO 20; 289-96. 2001.
- ² MB Atkins y cols. JCO 17; 2105-16, 1999.
- ³ C. Flanigan y cols. New Engl J Med 345; 1345-72. 2001.
- ⁴ RJ Motzer y cols. JCO 17; 2530-40. 1999.
- ⁵ PH Patel y cols. British Journal of Cancer 94 (5): 614-9. 2006.
- ⁶ BR. Lane y cols. Urology 69: 3-10. 2007.
- ⁷ RJ Motzer y cols. J Clin Oncol 24: 16-24. 2006.
- ⁸ RJ Motzer y cols. JAMA 295: 2516-24. 2006.
- ⁹ RJ Motzer y cols. N Engl J Med 356: 115-24. 2007.
- ¹⁰ RA Figlin y cols. Proceedings ASCO 2008; Abstract 5024.

AN INTEGRATED VIEW OF RENAL CELL CARCINOMA TREATMENT : NEW DRUGS, INSIGHTS, CHALLENGES AND TREATMENTS

Dr. Joaquim Bellmunt Molins

Department of Medical Oncology

University Hospital del Mar-IMIM. Barcelona

Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is highly resistant to chemotherapy and until recently treatment options for this condition were extremely limited. For many years cytokines provided the only systemic therapy, proving highly effective in a limited number of patients, but unsuitable for the majority because of substantial toxicities. With the advent of the 21st Century the management of mRCC has dramatically changed, bringing new insights, new treatments and new challenges.

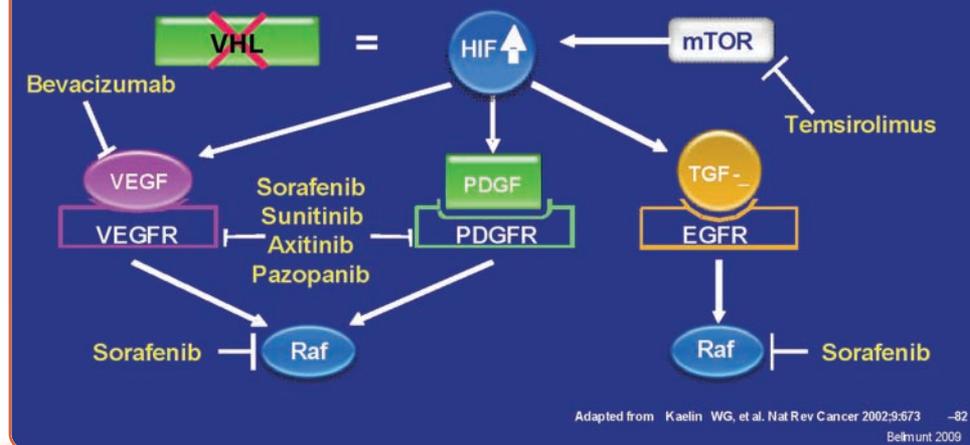
UNDERSTANDING THE MOLECULAR BIOLOGY OF RCC: THE KEY TO TARGETING NEW THERAPIES

To begin with, we have a much better understanding of the pathology and the molecular biology of RCC. Several distinct histologic subtypes can now be identified, each associated with the alteration of a different gene. The majority of RCCs (around 75%) are of the clear-cell type and are linked to alterations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. These alterations prevent the normal degradation of hypoxia-inducible factor (HIF) resulting in over expression of angiogenic growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) platelet-derived growth factor (PDGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR). The identification of key angiogenic pathways crucial for the growth and spread of tumours in RCC has led to the development of a number of innovative new agents targeting these pathways (Figure 1). The first of these to be approved for the treatment of mRCC was sorafenib (Nexavar), followed, within the space of only 18 months by sunitinib (Sutent), bevacizumab (Avastin), and temsirolimus (Torisel). A fifth agent, everolimus (Afinitor), is in advanced clinical development. Sorafenib and sunitinib are oral small molecule inhibitors of a range of receptor tyrosine kinases (TKs) including VEGF and PDGF receptors. Sorafenib also inhibits Raf-1, interfering with intracellular signaling pathways as well as angiogenesis. Bevacizumab is an anti-angiogenic monoclonal antibody targeting VEGF. Temsirolimus and everolimus have a different mode of action, targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, another important determinant of cell growth and proliferation frequently dysregulated in RCC. In pivotal clinical trials all five agents resulted in a significant increase in progression-free survival (PFS) compared with the comparator arm and had generally manageable adverse event profiles.¹⁻⁶

Ponencias

Treatment of RCC has changed a lot

- ⌘ Better knowledge of pathology
- ⌘ Better knowledge of molecular biology



TARGETED THERAPIES: ONE SIZE DOES NOT FIT ALL

These new targeted agents have the potential to significantly alter the prognosis of mRCC. However, no one agent will be effective in all patients (Figure 2), so to realize this potential we are faced with the complex task of identifying which patients will benefit most from any particular agent. Prognostic factors identified in the era of immunotherapy may not be applicable to the new therapies and new approaches are needed. For any given patient, treatment decisions require consideration of a range of parameters related to the disease (histology, metastases), the patient (age, co-morbidities), the specific aim of treatment (tumour shrinkage, quality of life) and the previous treatment history. Optimal treatment selection for RCC should be based on a patient-focused approach that includes each of these factors.⁷ Because many of the patients encountered in day-to-day practice are not represented within the homogeneous populations that are generally included in phase III clinical studies, this approach requires the evaluation of additional forms of clinical evidence, such as expanded access studies, retrospective analyses, case studies and clinical experience.

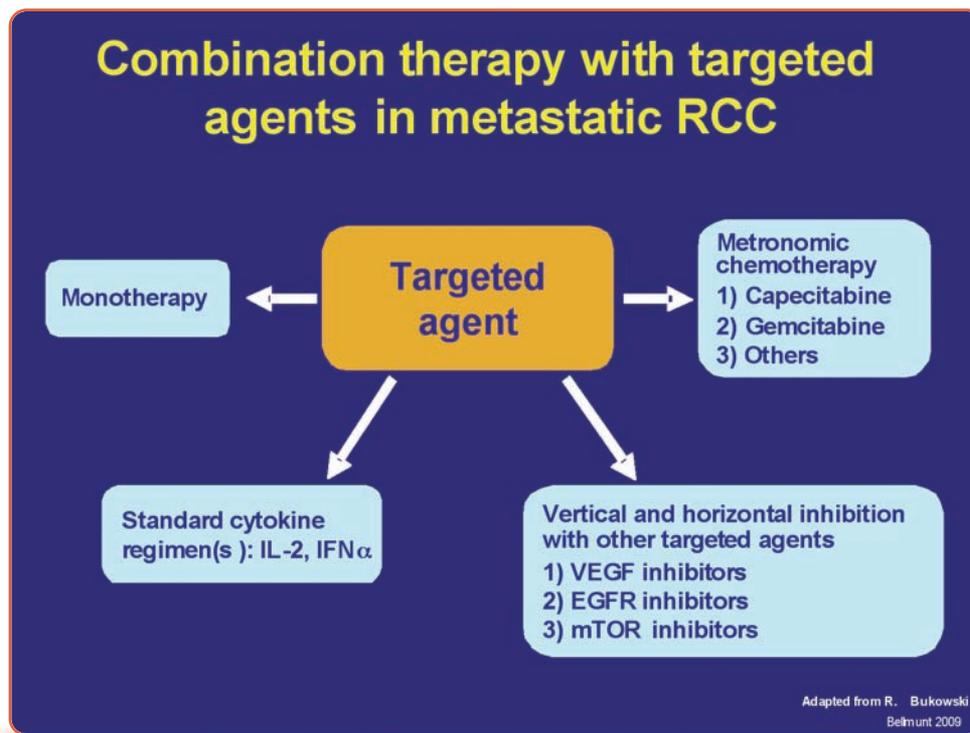
RCC Treatment Algorithm: 2008

| Setting | Patients | Therapy (level 1) | Other Options (≥ level 2) |
|------------|---------------------------|--------------------------------|---|
| Untreated | Good or Intermediate risk | Sunitinib Bevacizumab + IFN | HD IL-2 Sorafenib Clinical trial Observation |
| | Poor risk | Temsirolimus | Sunitinib Clinical trial |
| Refractory | Cytokine | Sorafenib | Sunitinib, Bevacizumab |
| | VEGF; mTOR | Everolimus Clinical trial | Everything |

Adapted from M Atkins, ASCO 2006 & R Bukowski ASCO 2007
Bellmunt 2009

PLANNING AHEAD TO MAXIMUM OVERALL TREATMENT BENEFIT

Another challenge is to define how we can optimally sequence and/or combine the different targeted agents to maximise the overall treatment benefit. Numerous options exist for combining these agents with immunotherapy, with chemotherapy or with other targeted agents, either acting on the same pathway (vertical inhibition) or on different pathways (horizontal inhibition) (Figure 3). However, combination therapy may result in unacceptable increases in both cost and toxicity. Sequencing allows the full dose of each drug while avoiding potential safety issues. However, a critical question for sequential therapy is an understanding of the mechanism of resistance: will it be necessary to target a different pathway, can we target the same pathway in a different way or target the same pathway, more potently? A number of phase III studies are in progress to answer these questions. In the mean time a growing body of retrospective and prospective evidence suggests that sequential use of TKIs is a viable option.⁸⁻¹² Results from the everolimus phase III study further suggest that patients who have progressed on sequential TKIs still derived full benefit from subsequent use of this mTOR inhibitor.¹³



In summary, the advent of targeted-therapies has completely changed the arena of mRCC treatment and the challenge that we now face is how to make the best use of the range of available options. Individualized treatment to optimize the efficacy of each line of therapy must be a priority for physicians treating patients with mRCC.

REFERENCES

- 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. *J Clin Oncol* 2005;23:223s (Abstract 4510).
- ² 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.
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- ⁶ Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE *et al.* Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;in press.
- ⁷ Mulders P, Bellmunt J, Eisen T *et al.* A patient-focused approach: Optimizing sorafenib treatment outcomes in renal cell carcinoma (RCC). *EAU* 2009;abstract 253.

- ⁸ Dudek AZ, Zolnieriek J, Dham A *et al.* Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61-7.
- ⁹ Eichelberg C, Heuer R, Chun FK *et al.* Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54:1373-8.
- ¹⁰ Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE *et al.* Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743-8.
- ¹¹ Shepard R, Rini B, Garcia JA *et al.* A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:abstract 5123.
- ¹² Tamaskar I, Garcia JA, Elson P *et al.* Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81-6.
- ¹³ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

V REUNIÓN
NACIONAL
DE AVANCES
EN CÁNCER DE PRÓSTATA
Y CÁNCER RENAL

COMUNICACIONES

18 Y 19 DE JUNIO DE 2009
GUADALAJARA



CUANDO EL PSA RESULTA ENGAÑOSO. A PROPOSITO DE UN CASO

Antonio Viana Alonso *, José Gómez Martín *, Ángel Francisco Campos Ginés *, Alfredo José Moyano Jato *, Fernando Marcos Sánchez **

Sección de Oncología Médica. Servicio de Medicina Interna***

Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. SESCAM

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente, el cáncer de próstata y su manejo se apoya en la respuesta del PSA al tratamiento hormonal/quimioterápico. El PSA se correlaciona habitualmente con la masa tumoral.

MATERIALES

Revisados los pacientes afectos de cáncer de próstata en tratamiento en Oncología de manera sistemática, observamos que excepto 1 caso, en el resto existe una adecuada correlación entre enfermedad, PSA y respuesta al tratamiento.

RESULTADOS

Varón, 60 años. 22-02-06 PSA 7,38 (clínica disminución de la libido). 27-03-06 PSA 49,23. 17-05-06 Biopsia próstata: L. izdo. con neoplasia intraepitelial en 2 cilindros. En el 3º cilindro se observa PIN de alto grado e imágenes dudosas de adenocarcinoma infiltrante. 26-07-06 Biopsia próstata: Lóbulo izquierdo: PIN de alto grado. 06-10-06 PSA 162,3. Inician Bloqueo Androgénico Completo 24-10-06 + Zometa. 03-11-06 TAC abdominopélvico: Compatible con metástasis osteoblásticas en pubis y cuello femoral izquierdo. PSA en rangos normales durante todo el tiempo de valoración (último 05-12-08 0,02).

10-05-07 Oncología: Clínica: dolor en toda la pierna izquierda + progresión de las lesiones óseas. 13-06-07 PSA 0,19.

21-06-07 Biopsia próstata: LI: PIN de alto grado. 25-07-07 Biopsia cuello femoral: Cilindro óseo con pequeños nidos de adenocarcinoma prostático (AE1-AE3 y PSA positivos). La radioterapia mejoró al paciente pero continuo con síntomas.

CONCLUSIONES

Es evidente que se trata de un cáncer de próstata con afectación ósea. Tiene niveles de PSA adecuados con bloqueo androgénico completo, pero la enfermedad muestra datos de progresión (aumento de lesiones óseas en TAC y clínica) que tras intentar control con radioterapia y no lograrlo, preciso quimioterapia con Docetaxel 6 ciclos (28-12-07 al 21-04-08) mejorando de los dolores y de las lesiones radiológicas.

Estos datos nos indican que no todos los cánceres de próstata tiene un comportamiento similar y que a veces debemos guiarnos por la clínica y no sólo por el PSA, mantener el bloqueo junto con la quimioterapia y aunque deba ser una hipótesis de trabajo sospechar policlonalidad tumoral.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. RETIRADA DEL ANTI-ANDRÓGENO COMO SEGUNDA MEDIDA TERAPÉUTICA HORMONAL EN PACIENTES RESISTENTES AL BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO

Antonio Viana Alonso *, **José Gómez Martín ***, **Ángel Francisco Campos Ginés ***, **Alfredo José Moyano Jato ***, **Fernando Marcos Sánchez ****

*Sección de Oncología Médica *. Servicio de Medicina Interna***

Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. SESCAM

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los pacientes acuden a nuestra Sección desde Urología en situación de fracaso al bloqueo androgénico completo (BAC).

Son pacientes que experimentan una progresión de la enfermedad tras una primera línea hormonal. En esta situación, si es posible, empleamos una maniobra hormonal alternativa (retirada del antiandrógeno manteniendo el análogo).

MATERIALES

Revisados de manera sistemática los casos en los últimos 5 años de cáncer de próstata con fracaso al BAC en las consultas de la Sección de Oncología, seleccionamos aquellos en los que la respuesta es mas significativa a la maniobra hormonal.

RESULTADOS

1.- Al diagnóstico 76 años, 18-03-04 síndrome prostático, adenocarcinoma grado 6 y PSA 97,84. 20-12-04 BAC (Fracaso 22-09-05: 447,40). Ingreso nov-05 por derrame pleural bilateral y metástasis mediastínicas + engrosamiento vejiga. El paciente y la familia rechazan tratamiento (el enfermo presenta disnea aún con oxigenoterapia, deterioro grave y va a su domicilio para control sintomático). Al alta se retira el antiandrógeno (11-11-05).

Valorado el 26-02-06 esta asintomático, sin oxigenoterapia y realizando una vida normal (24-03-06 PSA: 0,74). Recaída metabólica 29-01-07 (PSA 42,44; SLE: 14 meses) y fallecimiento 17-12-07 tras varias líneas de quimioterapia.

2.-Al diagnóstico 79 años, 04-03 adenocarcinoma grado 5 y PSA 301,66. 30-05-03 BAC (Fracaso 13-09-06 PSA 447,40 + afectación ósea, adenopatías mediastínicas y metástasis pulmonares). Valorado en Oncología (08-03-07) el paciente esta limitado para moverse por dolor, se retira el antiandrógeno + ácido Zolendrónico observándose la recuperación de la situación previa del paciente (actualmente asintomático). PSA 08-03-07: 3.776,0 y 22-01-09: 0,65 (SLE > 23 meses).

3.-Al diagnóstico 71 años, 08-06 adenocarcinoma grado 9, metástasis líticas óseas y PSA 1.905. BAC 26-07-08 (Fracaso bioquímico 30-04-08 PSA 6,90). Retirada anti-andrógeno 18-07-08 (PSA 11,77) + ácido Zolendrónico.
16-04-09 ECOG 0 y PSA 0,40 (SLE > 16 meses).

CONCLUSIONES

En todos los casos en que sea posible se debe intentar una maniobra hormonal alternativa al fracaso del BAC dada la excelente respuesta observada (aunque sea un número reducido de pacientes o un tiempo corto) y entre ellas se puede utilizar la retirada del antiandrógeno y mantener el análogo.

DETECCIÓN DE NUEVOS FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA

Jose M. Arencibia, Susana Martin, Ana Bonnin

Universidad Francisco de Vitoria, Facultad de CC. Biosanitarias, Dpto. de Bioquímica y Biotecnología

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de próstata es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo occidental. Para determinar las alteraciones moleculares que participan en la progresión del cáncer de próstata e identificar nuevos marcadores que puedan ser utilizados en la detección de la enfermedad se realizó un análisis de la expresión génica en cáncer de próstata.

MATERIALES

El ARN obtenido a partir de 16 muestras de cáncer de próstata y sus respectivos controles (obtenidas del banco de tumores de Hospital Clinic de Barcelona-IDIBAPS) se hibridó a un microarray conteniendo 6386 clones de genes relacionados con cáncer (OncoChip-CNIO). El nivel de expresión de los genes candidatos se analizó así mismo mediante inmunohistoquímica en microarrays de tejido.

RESULTADOS

Utilizando el método SAM (Significance Analysis of Microarrays) se identificaron 42 genes sobre-expresados y 169 sub-expresados en cáncer de próstata respecto a tejido normal. Entre ellos, el gen que codifica para tspan13 se sobre-expresa en el 75% de las muestras. Además, un 80% de los tejidos analizados por inmunohistoquímica demuestran que tspan13 se encuentra sobre-expresada. Así mismo, estudios estadísticos muestran que la expresión de tspan13 está correlacionada inversamente con la suma Gleason ($p=0,01$) y los niveles preoperativos de PSA ($p=0,11$) y directamente con la presencia de PIN ($p=0,04$) en las muestras de cáncer de próstata analizadas.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que la proteína tspan13 se sobre-expresa en cáncer de próstata y esta sobre-expresión está correlacionada con factores pronóstico positivos.

Por ello sugerimos que tspan13 puede jugar un papel importante en la progresión del cáncer de próstata.

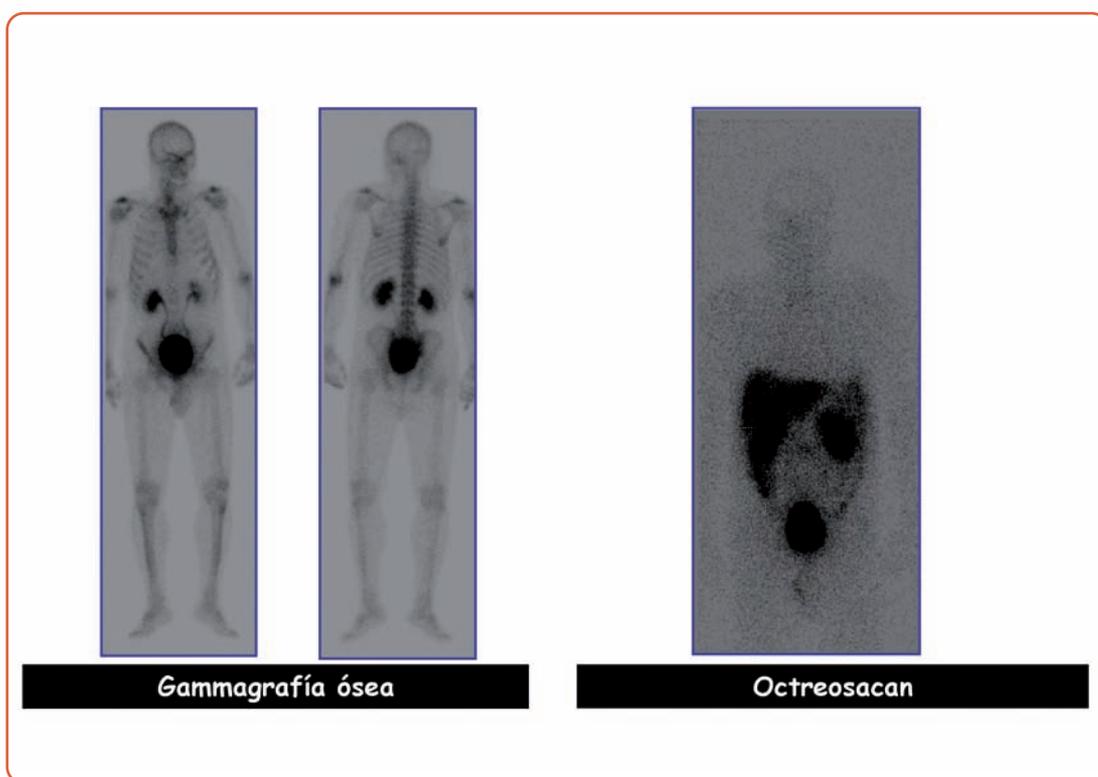
CARCINOMA MICROCÍTICO DE PRÓSTATA

Luis León, Fernández Elena, Gómez Antonio, Ihab Abdulkader, Urbano Anido, Patricia Calvo, Elena Gallardo, Karmele Areses, Rafael López

*Oncología Médica, *Oncología Radioterápica, **Anatomía Patológica
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El carcinoma microcítico de próstata es un tumor infrecuente, y constituye menos del 1% de todos los cánceres prostáticos. Se asocia con síntomas tanto locales (obstrucción abdominal, uropatía obstructiva, hematuria) como a distancia o a síndromes paraneoplásicos.



Gammagrafía Ósea

MATERIALES

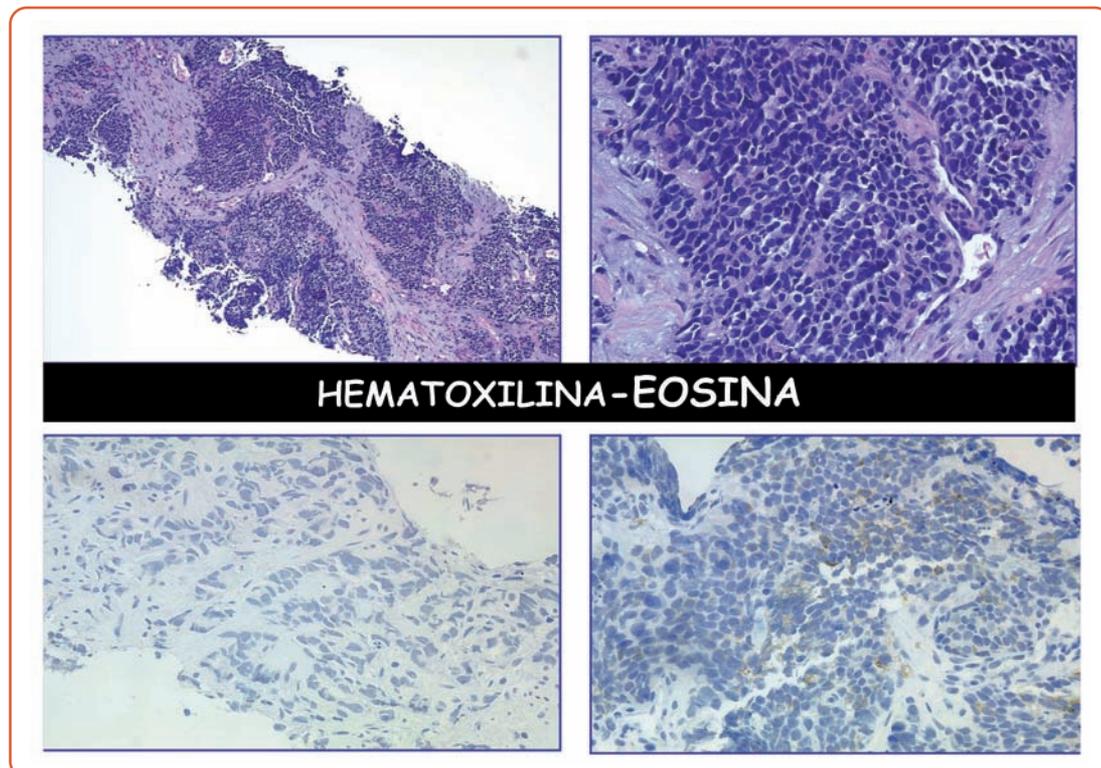
Paciente de 61 años, con PS1, que consulta por síndrome miccional. En el tacto rectal se palpaba una próstata fija e indurada. En el análisis de sangre destacaba PSA= 1,43 y NES=26. Se realizó una biopsia transrectal:

- Adenocarcinoma de Próstata Gleason 9 (5+4) y 10 (5+5) con infiltración perineural, en lóbulo izquierdo y base de lóbulo derecho.
- Carcinoma indiferenciado de célula pequeña primario de próstata en ápex y zona media de lóbulo derecho.

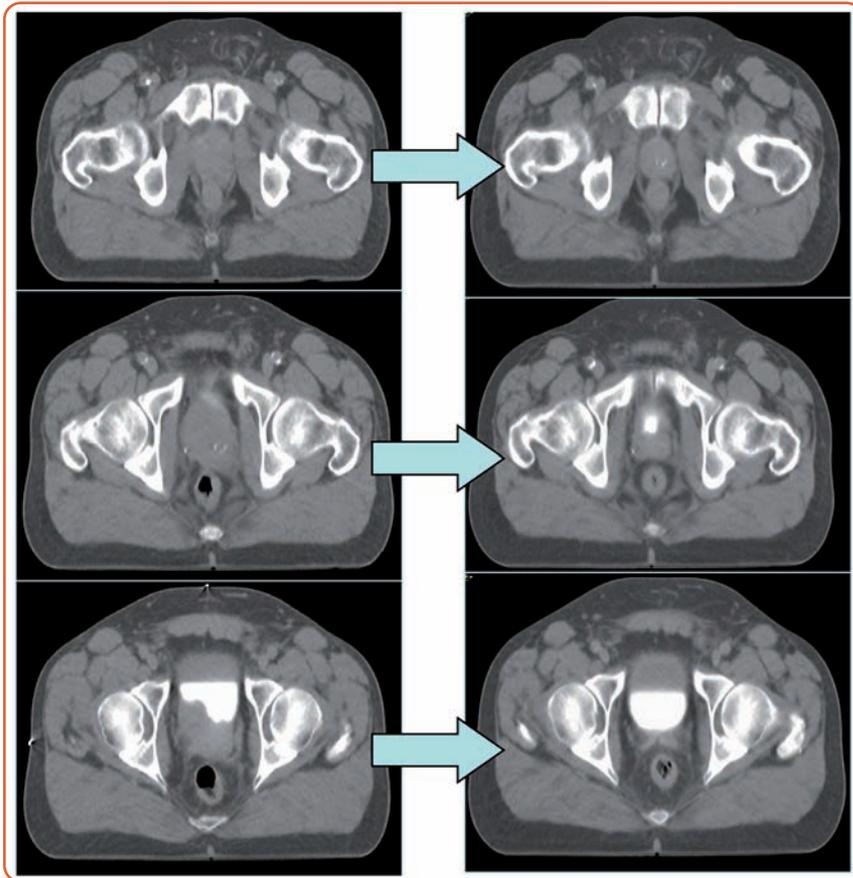
En TAC se observó aumento del tamaño prostático con protrusión e invasión de vejiga y tejidos periprostáticos. Ni en la TAC, gammagrafía ósea y octreoscan se apreciaron metástasis a distancia.

RESULTADOS

Con el diagnóstico de adenocarcinoma Gleason 10 y carcinoma microcítico de próstata estadio IV (cT4 cN0 M0) se inició bloqueo hormonal y cisplatino 60 mg/m² día 1 + VP-16 120 mg/m² días 1-3. Recibió 3 ciclos concomitantes con radioterapia, 200 cGy por fracción: 3 PTV (próstata + vesículas seminales + ganglios linfáticos). Dosis total: PTV I: 72 Gy; PTV II: 46 Gy; PTV III: 56 Gy. Tras 6 ciclos de quimioterapia se realizó radioterapia profiláctica sobre SNC. Posteriormente continuó con análogo de LH-RH sin evidencia de recidiva en marzo 2.009(PSA=0,003 y NSE=12).



Anatomía Patológica



Respuesta TAC

CONCLUSIONES

Se debe considerar el diagnóstico de carcinomas microcítico de próstata en pacientes con masas de partes blandas, o que desarrollan metástasis óseas o viscerales con PSA bajo. Este hecho es más frecuente en tumores con Gleason 9-10.

En este caso hemos utilizado radioterapia para los dos componentes histológicos distintos (adenocarcinoma y microcítico) asociado a quimioterapia y bloqueo hormonal. En pacientes con carcinoma microcítico extrapulmonar debe considerarse la administración de radioterapia holocraneal profiláctica.

MARCADORES MOLECULARES DE ANGIOGÉNESIS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES: ESTUDIO SOBRE MATRICES DE TEJIDO

V.1 Medina Villaamil, L.2 Valbuena Ruvira, M.3 Reboredo López, M.1 Blanco Calvo, S.1,4 Díaz Prado, M.1 Haz Conde, I.1 Santamarina Caínzos, O.3 Fernández Calvo, M.1,3 Valladares-Ayerbes, L.M.3,4 Antón Aparicio

1. INIBIC, A Coruña, España 2. Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3. Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4. Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El carcinoma renal (CR) una neoplasia de origen genitourinario conlleva una alta mortalidad. El carcinoma renal es resistente a citostáticos. Los marcadores moleculares ofrecen el potencial de caracterizar con mayor exactitud el comportamiento de los tumores. Urge conocer las características fenotípicas de estos tumores y así establecer un perfil antigénico de marcadores de angiogénesis implicados en la génesis y progresión de esta patología.

MATERIALES

Análisis retrospectivo de 46 muestras de CR: 1 cromóforo, 5 papilares y 40 de células claras. Se diseñan arrays de tejido para el estudio de 4 marcadores moleculares: HIF1-alfa, flk-1, VEGF y VHL. Tras la identificación patológica de áreas viables y morfológicamente interesantes se toman cilindros de 2 mm de diámetro. El nuevo bloque se manipula para el estudio de expresión inmunohistoquímica (IHQ), mediante el sistema Dako EnVision.

RESULTADOS

Los datos IHQ fueron correlacionados con diferentes parámetros patológicos: localización tumoral, invasión de la pelvis renal, invasión de las venas, invasión de los vasos linfáticos, rotura de la cápsula, tipo histológico, grado de Furhman, invasión del hilio y estadio tumoral. Mediante pruebas estadísticas no paramétricas (prueba Kruskal-Wallis): tanto flk-1 como su ligando VEGF presentaron una expresión IHQ significativamente mayor en los casos de CR papilar ($p=0,005$ y $p=0,036$ respectivamente).

CONCLUSIONES

Estos resultados preliminares indican una posible utilidad de flk-1 y VEGF en el diagnóstico diferencial en CR.

Actualmente nuestro grupo trabaja activamente en el proceso de clarificar las implicaciones de la expresión de estas moléculas para poder determinar su valor en CR.

MARCADORES MOLECULARES DE APOPTOSIS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (CCR): ESTUDIO SOBRE MATRICES DE TEJIDO

1.V. Medina Villaamil, 2.L. Valbuena Ruvira, 3.M. Quindós Varela, 3.A. Carral Maseda, 1,4.S. Díaz Prado, 1.M. Blanco Calvo, 1.I. Santamarina Caínzos, 1.M. Haz Conde, 3.M. Valladares-Ayerbes, 4.L.M. Antón Aparicio

1. INIBIC, A Coruña, España 2. Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3. Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4. Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La expresión anómala de los inhibidores de la apoptosis puede contribuir al cáncer mediante un aumento aberrante de la viabilidad celular y aumentando la resistencia a quimio- y radioterapia. Bcl-2 es un regulador de la apoptosis con un papel crítico en el desarrollo del riñón sano por lo que la expresión alterada de este gen podría tener un papel clave en la patogénesis del CCR. Survivina pertenece a la familia de inhibidores de la apoptosis (IAP), su expresión es elevada en los tumores pero indetectable en tejidos adultos no proliferativos. Ampliar el conocimiento de cómo la expresión de p53, Bcl-2 y Survivina puede correlacionarse con características histopatológicas de pacientes afectados por CCR.

MATERIALES

Análisis retrospectivo de 46 muestras de CCR: 1 cromóforo, 5 papilares y 40 de células claras. Se diseñan arrays de tejido en parafina siguiendo una matriz de 6x8. El nuevo bloque se manipula para el estudio de expresión inmunohistoquímica (IHQ), mediante el sistema Dako EnVision.

RESULTADOS

Los datos IHQ fueron correlacionados con diferentes parámetros patológicos: localización tumoral, invasión de la pelvis renal, invasión de las venas, invasión de los vasos linfáticos, rotura de la cápsula, tipo histológico, grado de Furhman, invasión del hilio y estadio tumoral. Mediante pruebas estadísticas no paramétricas (U-Mann Withney): la expresión IHQ de Bcl-2 y Survivina fue significativamente mayor en aquellos pacientes sin invasión de la pelvis renal ($p=0,021$ y $p=0,035$ respectivamente). Mediante pruebas estadísticas no paramétricas (Kruskall-Wallis): p53 presentó una expresión significativamente mayor en aquellos casos de CCR papilar ($p=0,027$).

CONCLUSIONES

El análisis IHQ sobre arrays de tejido permite evaluar dianas moleculares en un elevado número de muestras en paralelo. Actualmente nuestro grupo trabaja activamente en el proceso de clarificar las implicaciones de la expresión de estas moléculas para poder determinar su valor predictivo en CCR.

MARCADORES MOLECULARES DE INVASIVIDAD EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES: ANÁLISIS SOBRE MATRICES DE TEJIDO

1.V. Medina Villaamil, 2.L. Valbuena Ruvira, 3.D. Dopico Vázquez, 3.O. Fernández Calvo, 1.4.S. Díaz Prado, 1.M. Blanco Calvo, 1.I. Santamarina Caínzos, 1.M. Haz Conde, 3.M. Valladares-Ayerbes, 4.L.M. Antón Aparicio

1.INIBIC, A Coruña, España 2.Servicio de Anatomía Patológica, CHUAC, A Coruña, España 3.Servicio de Oncología Médica, CHUAC, A Coruña, España 4.Departamento de Medicina, Universidade da Coruña, A Coruña, España

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El carcinoma de células renales (CCR) es una enfermedad heterogénea consiste en diferentes tipos histológicos. Representa el 85% de los cánceres de riñón y el 2% de todos los cánceres. Son tumores con un espectro de enfermedad variable en sus bases biológicas. El estudio de moléculas implicadas en la patogénesis del cáncer renal: EGFR, cKit, TGF-alfa, PDGFR-alfa y PDGFR-β y su correlación con diferentes parámetros patológicos propios del tumor ampliará nuevos horizontes.

MATERIALES

Análisis retrospectivo de 46 muestras de CR: 1 cromóforo, 5 papilares y 40 de células claras. Para construir los bloques se diseñaron matrices de tejido (MT) 6x8.

RESULTADOS

Los datos IHQ fueron correlacionados con diferentes parámetros patológicos: localización tumoral, invasión de la pelvis renal, invasión de las venas, invasión de los vasos linfáticos, rotura de la cápsula, tipo histológico, grado de Furhman, invasión del hilio y estadio tumoral. Mediante pruebas estadísticas no paramétricas (prueba U Mann-Whitney): EGFR presentó expresión significativa cuando la localización tumoral era derecha ($p=0,044$) y en aquellos casos de invasión linfática ($p=0,048$); cKit mostró expresión significativa en los casos con rotura de cápsula renal ($p=0,014$).

CONCLUSIONES

Hemos verificado el uso rutinario de MT para identificar perfiles de expresión proteica de probables marcadores biológicos relacionados con diferentes vías. El análisis IHQ fue realizado sobre MT que contenían 48 muestras permitiéndose así evaluar estos fenómenos moleculares en un alto número de muestras en paralelo. Cada muestra presentaba un diámetro de 2mm suficiente para proporcionar áreas histológicas reconocibles y suficientes para la evaluación IHQ.

EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN CÁNCER RENAL

Luis León, Roberto García-Figueiras*, Beatriz Bernardez, Urbano Anido, Karnele Areses**
Servicio de Oncología Médica, Radiología y Unidad de Farmacia Oncológica***
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La evaluación de respuesta mediante TAC convencional en pacientes con cáncer renal metastásico que reciben sunitinib, sorafenib, inhibidores del mTOR o bevacizumab puede no ser el mejor medio de medir su eficacia. Cambios en la densidad del tumor o en su flujo sanguíneo pueden ser más útiles en predecir tiempo a progresión o supervivencia que cambios en el tamaño de las lesiones tumorales.

MATERIALES

Paciente de 73 años de edad diagnosticada de carcinoma de células claras Furham 3 estadio IV por metástasis óseas, pulmonares y en parótida derecha. Recibió INF, sunitinib, sorafenib y everolimus. Tras progresión a everolimus se realizó TAC convencional, gammagrafía ósea y TAC de perfusión. Posteriormente iniciamos Bevacizumab 10 mg/Kg cada 14 días, y tras 3 administraciones se repitió TAC de perfusión.

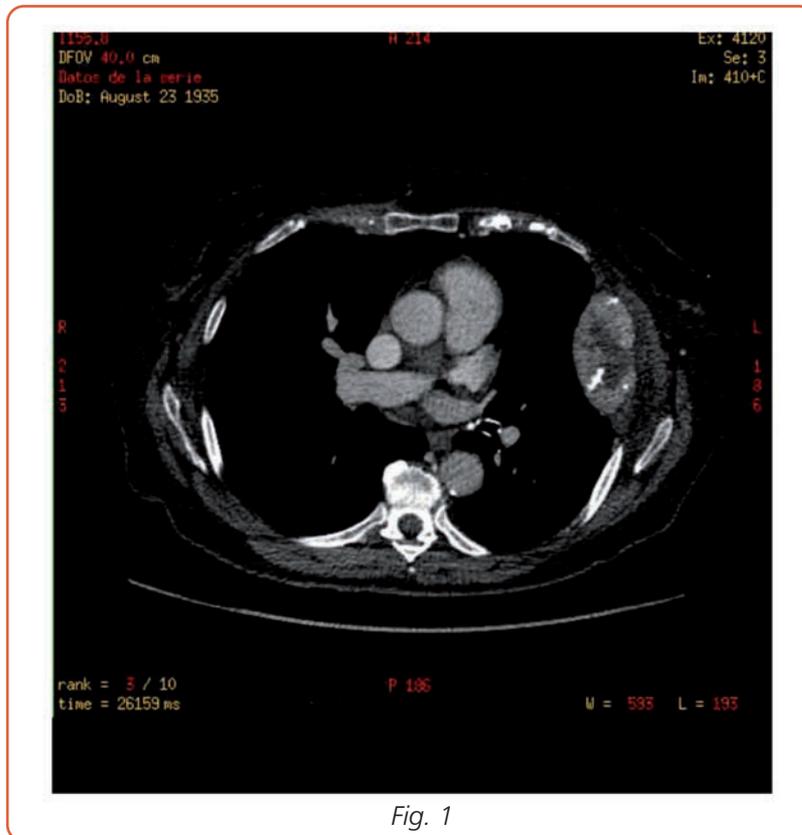


Fig. 1

Fig. 1. Metástasis costal

RESULTADOS

Se seleccionó una metástasis en pared costal como lesión diana (Fig 1). El estudio comparativo confirmó repuesta tumoral vascular con disminución del volumen sanguíneo del 60%, pasando de valores de 140-170 a 70-80 ml/100 grs y una disminución del 50% del flujo de la lesión (de 35 a 17-18 ml/100 grs/min. Sin embargo, el tamaño de la lesión no varió significativamente.

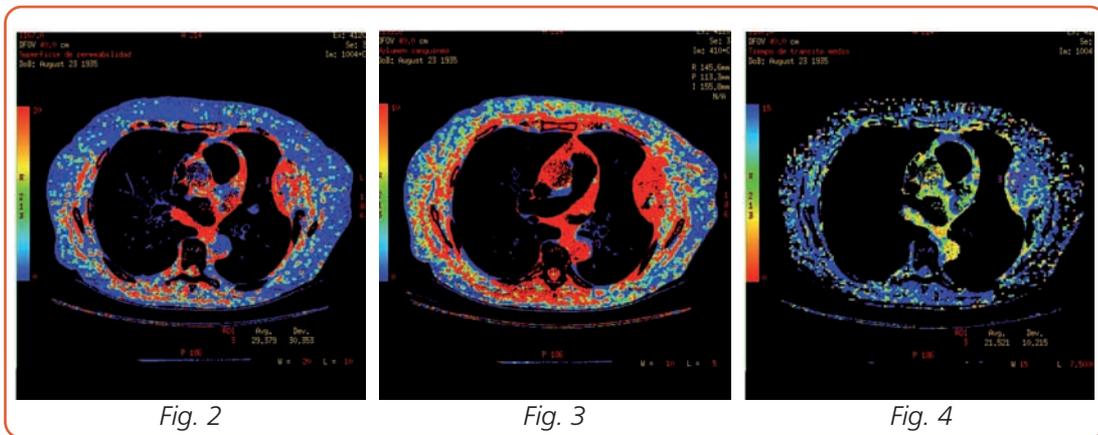


Fig. 2. Superficie de permeabilidad, Fig. 3. Volumen sanguíneo, Fig. 4. Tiempo de tránsito medio

CONCLUSIONES

La evaluación de respuesta tumoral para nuevos agentes puede incluir otros parámetros además de la clásica evaluación RECIST. Es necesario explorar nuevas técnicas como la TAC de perfusión, RM-DCE o PET dinámico, y correlacionar la respuesta precoz (1 mes) con la respuesta tras 3 o 6 ciclos, el tiempo a la progresión y la supervivencia global.

INCORPORACIÓN DE AGENTES INHIBIDORES TIROSIN KINASA (ITK) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE RIÑÓN AVANZADO (CRA): ESTUDIO RETROSPECTIVO BASADO EN LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Carolina Muriel López, Emilio Esteban González, José Pablo Berros Fombella, Guillermo Crespo Herrero, Miguel Sanmamed Gutiérrez, Pablo Pardo Coto, Marta Izquierdo Manuel, María Luque Cabal, Paula Jiménez Fonseca, Angel Jiménez Lacave

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento del CRA se ha basado en el uso de citocinas (CK) hasta la incorporación de ITK. Se recoge la experiencia de un centro con la utilización de CK e ITK en el tratamiento de pacientes con esta patología.

MATERIALES

Desde Julio del año 96 a Junio del 08 se revisó de manera retrospectiva el tratamiento utilizado en nuestro servicio para los pacientes diagnosticados de CRA.

RESULTADOS

Se evaluaron 94 pacientes que se clasificaron en 3 grupos en base al tratamiento administrado: Cuarenta y seis pacientes tratados solo con CK, veinte tratados de forma secuencial con ITK en segunda línea tras CK, y 28 solo con ITK. El 89% eran de pronóstico bueno y el 11% de intermedio. Setenta y ocho fueron evaluables para respuesta y todos para seguridad. La principal toxicidad grado 3-4 (%) fue la astenia tanto con ITK (10) como con CK (15). Las toxicidades grado 1-2 (%) fueron: mucositis (39), sangrado (8), HTA (19), cutánea (33) e hipotiroidismo (12,5) con ITK, y anemia (33), tos (29), astenia (39) y emesis (14) con CK. Respuestas objetivas (%): con CK (10,6) y con ITK en primera (46,5) y en segunda línea (35) tras CK. Estabilización de enfermedad (%): Con CK (59) y con ITK en primera (25) y segunda línea (50). La Mediana de SLP con CK fue de 122 días (IC 95%: 82-162), con ITK de 201 días (65-337) y 346 días (256-436) en primera y segunda línea respectivamente. La Mediana de SG con CK fue de 229 días (142-316) y 2.074 días (1.152-2.996) con ITK.

CONCLUSIONES

Los ITK han demostrado en pacientes con CRA y en nuestro medio, una actividad dentro de los parámetros descritos en la literatura, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento con una aceptable tolerancia.

CARCINOMA RENAL METASTÁSICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Fátima Toscano Murillo, Begoña Perez Valderrama, Jerónimo Jimenez Castro

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

MATERIALES

Anamnesis: varón de 72 años que ingresa en noviembre del 2003 por esputos hemoptoicos y tos irritativa.

Antecedentes personales: poliquistosis renal y nefrectomía izquierda por tumor renal en 1996.

Exploración física: Sin hallazgos. ECOG:1.

Pruebas complementarias

Laboratorio: normal.

TC tórax-abdomen: adenopatías hiliares y broncopulmonares derechas. Engrosamiento pleural derecho. Nódulos pulmonares bilaterales.

Fibrobroncoscopia: Estenosis por compresión extrínseca en la rama posterior del LSD, en B10 derecho y B6 Citología del cepillado bronquial: Adenocarcinoma metastásico de posible origen renal.

Biopsia bronquial: Tumor epitelial de patrón organoide. Citoqueratinas +. Cromogranina y sinaptofisina .

Diagnóstico: Adenocarcinoma renal estadio IV.

Tratamiento y evolución: Se decide seguimiento. En mayo de 2004 (ILP 6 meses), aparece dolor dorsal. Tras progresión mediastínica y pulmonar, inicia tratamiento con Interferon alfa-2bv. Presentó beneficio clínico y radiológico (respuesta parcial), con astenia limitante.

En octubre de 2005 (ILP 17 meses), de nuevo, esputos hemoptoicos, y tras confirmar nuevo progreso, inicia 2ª línea con Interleucina-2, con mejoría clínica y estabilización radiológica En marzo de 2006 (ILP de 5 meses), nueva progresión pulmonar. Inicia tratamiento con sunitinib dentro de ensayo clínico, 50 mg vo/24h durante 4 semana/6 semanas, con beneficio clínico y estabilización radiológica. Se redujo dosis a 37,5 mg en el 3º ciclo y a 25 mg en el 6º por neutropenia y astenia grado III. Sale de ensayo al 8º ciclo en junio del 2007, por astenia grado IV.

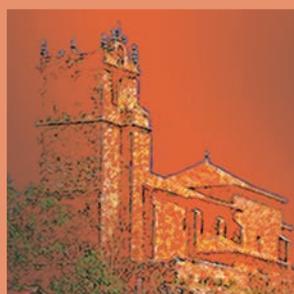
En junio de 2008 (ILP 25 meses) tras empeoramiento clínico y confirmar nueva progresión, inicia tratamiento paliativo sintomático, falleciendo en Enero de 2009.

CONCLUSIONES

La enfermedad metastásica del cáncer renal constituye uno de los principales factores pronósticos de esta neoplasia, con tasas de supervivencia a 5 y 10 años entre un 5-10% y 0-7%, respectivamente. En este caso, la supervivencia mejoró probablemente en relación con la administración de sunitinib, superando el ILP del estudio que le dio la aprobación como tratamiento estándar de 1ª línea en el carcinoma renal avanzado.

ESTRATON

*Estudios y Tratamientos
Oncológicos*



Auspiciado por:

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

www.seom.org