

VI Reunión Nacional de Avances en Cáncer de Próstata, Cáncer Renal y Cáncer de Vejiga

Guadalajara, 16 y 17 de Junio de 2011

LIBRO DE PONENCIAS Y COMUNICACIONES

Con el Aval Científico de:

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Auspiciado por:

SOGUG

Declarado de
Interés Sanitario por:



Organizado por:

ESTRATON
*Estudios y Tratamientos
Oncológicos*



RESÚMENES DE PONENCIAS

CÁNCER DE PRÓSTATA Pág 8

Pág 8 **Célula Madre en Cáncer de Próstata: Implicaciones Clínicas y Terapéuticas.**

Dr. Luis Miguel Antón Aparicio. Servicio de Oncología Médica. H. Juan Canalejo. A Coruña.

Pág 10 **Nuevos Datos en el Screening y en la Quimioprevención del Cáncer de Próstata.**

Dr. Alfredo Rodríguez-Antolín. Servicio de Urología. H. Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Pág 12 **Avances en la Cirugía del Carcinoma de Próstata.**

Dr. Jesús Golbano Ablanque. Servicio de Urología. H. General Universitario. Guadalajara.

Pág 14 **Avances en la Radioterapia del Carcinoma de Próstata.**

Dr. Luis A. Glaría Enríquez. Servicio de Oncología Radioterápica. H. Universitario La Paz. Madrid.

Pág 18 **Nuevos Conceptos y Alternativas en el Tratamiento Hormonal para la Enfermedad Avanzada.**

Dra. M^a José Ribal Caparrós. Servicio de Urología. H. Clinic i Provincial. Barcelona.

Pág 22 **Avances en el Tratamiento Hormonal: Papel de la Abiraterona y de MDV 3100 en el Cáncer Avanzado de Próstata.**

Dra. Cristina Suárez Rodríguez. Servicio de Oncología Médica. H. General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Pág 28 **Papel de la Quimioterapia en la Enfermedad Hormonosensible.**

Dr. Joan Carles Galcerán. Servicio de Oncología Médica. H. General Universitario Vall de Hebron. Barcelona.

Pág 34 **Inmunoterapia y Agentes Antivasculares y Antiangiogénicos en el Cáncer de Próstata Avanzado.**

Dr. José Luis Pérez Gracia. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Pág 38 **Docetaxel como Agente Único y en Combinación en la Primera Línea de Quimioterapia en el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración.**

Dra. M^a Aránzazu González de Alba Baamonde. Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Son Espasses. Palma de Mallorca.

Pág 50 **Papel Presente y Futuro de Cabazitaxel en el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración.**

Dr. Andrés García Palomo. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de León.

Pág 54 **Papel de los Bisfosfonatos en el Cáncer de Próstata Avanzado.**

Dra. María López García. Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pág 56 **Denosumab en el Cáncer de Próstata Avanzado: Actualización 2011.**

Dra. Begoña Mellado González. Servicio de Oncología Médica. H. Clinic i Provincial. Barcelona.

CÁNCER DE VEJIGA Pág 58

Pág 58 **Situación Actual del Tratamiento Neoadyuvante en el Cáncer de Vejiga.**

Dr. Albert Font Pous. Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Germans Trias y Pujol (ICO). Barcelona.

Pág 62 **Experiencias Recientes y Propuestas de Futuro en el Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Vejiga.**

Dr. Luis Paz-Ares Rodríguez. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Pág 64 **Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea en el Cáncer de Vejiga Avanzado: Pacientes fit y unfit.**

Dr. Enrique Gallardo Díaz. *Servicio de Oncología Médica. Corporacio Sanitari Parc Taulí. Barcelona.*

Pág 70 **Papel de la Vinflunina en el Tratamiento de la Enfermedad Avanzada.**

Dra. Iciar García Carbonero. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen de la Salud. Toledo.*

Pág 72 **Nuevas Áreas de Investigación en Cáncer de Vejiga: Tratamientos para Nuevas Dianas Terapéuticas.**

Dr. José Ángel Arranz Arija. *Servicio de Oncología Médica. H. General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

CÁNCER RENAL Pág 74

Pág 74 **Papel de la Neoadyuvancia y de la Adyuvancia en el Cáncer Renal Locorregional.**

Dr. Xavier García del Muro. *Servicio de Oncología Médica H. Duran i Reynals (ICO). Barcelona.*

Pág 76 **Pazopanib en la Primera Línea de Cáncer Renal Avanzado.**

Dr. Luis Ángel León Mateos. *Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.*

Pág 78 **Primera Línea en Pacientes de Buen o Moderado Pronóstico: Sunitinib.**

Dr. Emilio Esteban González. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

Pág 80 **Sorafenib y Fármacos Antiangiogénicos (Bevacizumab, Aflibercept y Otros) en el Cáncer Renal Avanzado.**

Dra. Begoña Pérez Valderrama. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Pág 84 **Everolimus en el Tratamiento del Cáncer Renal.**

Dr. Jesús García-Donas Jiménez. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid.*

Pág 86 **Papel de los Nuevos Inhibidores de TKI en el Cáncer Renal: Axitinib.**

Dr. Javier Puente Vázquez. *Servicio de Oncología Médica. H. Clínico Universitario San Carlos. Madrid.*

Pág 88 **Criterios de Respuesta con los Tratamientos Dirigidos. ¿Combinación, Secuencia Terapéutica y otras Alternativas Terapéuticas en el Tratamiento del Cáncer Renal?. Estrategias de Futuro en el Cáncer Renal Avanzado.**

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

DISCUSIÓN DE CASOS CLÍNICOS Pág 92

Pág 92 **Caso Clínico de Cáncer de Próstata.**

Dra. Belén González Grágera. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llàtzer. Palma de Mallorca.*

Pág 98 **Caso Clínico de Cáncer de Vejiga.**

Dra. María Isabel Sáez Medina. *Servicio de Oncología Médica. H. Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.*

Pág 100 **Caso Clínico de Cáncer Renal.**

Dra. María José Méndez Vidal. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

COMUNICACIONES ORALES

Pág 104 **C.O.-1. Papel de los Microarns como Biomarcadores de Detección de Micrometástasis en Tumores Genitourinarios.**

Dra. V. Medina Villaamil. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. M. Valladares Ayerbes. *Servicio de Oncología Médica. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dra. I. Santamarina Caínzos. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. G. Aparicio Gallego. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. L. M. Antón Aparicio. *Servicio de Oncología Médica. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Y Departamento Médico UDC, A Coruña. España.

POSTERS

COMUNICACIONES DE CÁNCER DE PRÓSTATA..... Pág108

Pág 108 **P.-1. Mucinous Carcinoma With Signet-Ring Cells (MCSRC) of the Prostate and Response to Biochemotherapy.**

Dra. Natalia Fernández. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

Dra. Milena Roldán. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

Dr. María Quindós. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

Pág 110 **P.-2. Proliferación Acinar Focal Atípica en la Biopsia Trasrectal Ampliada: Significado e Implicaciones Clínicas.**

Dr. Bogdan Nicolae Pietricica. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Antonio Rosino Sánchez. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Julián Tudela Pallarés. *Servicios de Urología y Anatomía Patológica, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Dr. Emilio Izquierdo Morejón. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Raúl Montoya Chinchilla. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. María del Carmen Cano García. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Guillermo Hidalgo Agulló. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Pág 112 **P.-3. Microcarcinoma Prostático en la Biopsia Transrectal Ampliada.**

Dr. Bogdan Nicolae Pietricica. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Antonio Rosino Sánchez. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Alberto Giménez Bascañana. *Servicios de Urología y Anatomía Patológica, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Dr. Emilio Izquierdo Morejón. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Raúl Montoya Chinchilla. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*
Dr. María del Carmen Cano García. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*
Dr. Guillermo Hidalgo Agulló. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

COMUNICACIONES DE CÁNCER DE VEJIGA..... Pág114

Pág 114 **P.-4. Experiencia Clínica con Vinflunina en Carcinoma Urotelial.**

Dr. Sonia Maciá Escalante. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*
Dr. Cristina Llorca Ferrandis. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*
Dr. Asunción Juárez Marroquí. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*
Dr. Sara Basco Mollá. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*
Dr. Marina Real Pasinello. *Servicio de Farmacia. H. General de Elda. Alicante.*

Pág 116 **P.-5. Papel de la Quimioterapia en el Tratamiento del Carcinoma Microcítico de Vejiga. Experiencia de un Centro.**

Dr. Aránzazu González Vicente. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Beatriz González Astorga. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Cynthia González Rivas. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Victoria Castellón Rubio. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Jesús Soberino García. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Raquel Luque Caro. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Carmen Sánchez Toro. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Encarnación González Flores. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*
Dr. Juan Ramón Delgado Pérez. *Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.*

Pág 118 **P.-6. Un Tumor Poco Frecuente en una Localización Inusual.**

Dr. M^a Belén González Gragera. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.*
Dr. Julio Roberto Velásquez. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.*
Dr. Susana Pardo Barro. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.*
Dr. Fernando Terrasa Sagrista. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.*
Dr. Carlos Gutiérrez. *Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.*

VI Reunión Nacional de Avances en Cáncer de Próstata, Cáncer Renal y Cáncer de Vejiga Guadalajara, 16 y 17 de Junio de 2011

Resúmenes de ponencias



CÁNCER DE PRÓSTATA

CÉLULA MADRE EN CÁNCER DE PRÓSTATA: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS.

Dr. Luis Miguel Antón Aparicio. *Servicio de Oncología Médica. H. Juan Canalejo. A Coruña.*

Las células madre se definen funcionalmente como células con capacidad de auto-renovación, así como capacidad de generar células diferenciadas. La célula madre genera células hijas idénticas a su madre (auto-renovación), así como produce una progenie con mayor potencial restringido (diferenciación). La Auto-renovación se alcanza por la división celular asimétrica, mientras que el mantenimiento de la pluripotencia, (división simétrica) puede ser modulad por factores extrínsecos, reguladores transcripcionales, y efectores.

El normal desarrollo de la glándula próstata requiere muchos procesos coordinados celulares a través de células madre existentes en la propia glandula, incluyendo la proliferación epitelial, la interacción epitelial-mesenquimal, morfogénesis, la ramificación, y de una canalización de los conductos.

La capacidad de regeneración de la glándula de la próstata se ha atribuido a células madre / progenitoras en el epitelio prostático adulto. Se ha planteado la hipótesis de que la próstata contiene células madre adultas, en situación de tránsito y amplificación, y células postmitóticas; que las células madre son andrógeno-independiente para la supervivencia.

En el epitelio de la glándula prostática normal existe un espectro de células en diferentes etapas que expresan una continuidad de marcadores de diferenciación, propiedades biológicas, todas ellas a partir de madre o células progenitoras a través de múltiples tipos de células intermedias a lo largo de diferentes linajes de células completamente diferenciadas.

El epitelio adulto de próstata consiste principalmente en el epitelio luminal secretor, células basales alineadas a lo largo de la membrana basal, y células neuroendocrinas, que se presume se han diferenciado de antepasado común (células madre).

Las células madre están concentradas en el epitelio del seno prostático embrionario urogenital, del cual desarrollan las yemas epiteliales, y también están presentes en el compartimiento basal del epitelio prostático adultos; el espectro de marcadores de diferenciación de ambas progenitoras embrionarias y adultas / células madre serán similares .

La región proximal de los conductos prostáticos de los mamígeros está enriquecida de células madre que exhiben propiedades similares a las células quiescentes, es decir en reposo: alto potencial proliferativo, y capacidad de las células individuales para generar descendencia de más de un linaje. Estas células expresan Sca-1, y se mantienen en un estado de reposo gracias a niveles

altos de factor de crecimiento transformante b (TGF- β). Las diferentes regiones de los conductos prostáticos son heterogéneas en términos de morfología, expresión de la telomerasa y niveles de señalización de TGF- β .

En la actualidad existe una fuerte evidencia de que las células madre de muchos tejidos residen físicamente en un limitado espacio, estructuras fisiológicamente especializadas denomina los nichos. En el interior del nicho, las células madre se encuentran en reposo; fuera de los nichos, las células madre o debe poseer suficientes factores intrínsecos para superar la diferenciación o sucumbir. La señal que controla que la célula hija o una célula madre adulta se mantiene como células madre y que se inicia el proceso de determinación puede ser mediada a través de una serie de vías de señalización de Wnt incluyendo, Hedgehog (Hh), Noct, proteína morfogénica ósea (BMP), octubre-4, SDF-1, SCF-1, UCAM, y otros.

NUEVOS DATOS EN EL SCREENING Y EN LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. Alfredo Rodríguez-Antolín. *Servicio de Urología. H. Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

Estamos asistiendo a una ligera disminución de la mortalidad por cáncer de próstata que indudablemente de alguna forma está ligada al impacto del PSA en la rutina médica habitual, sea mediante programas de screening poblacional, o más bien, como sucede en nuestro país, a través de la detección oportunística o precoz.

Como es conocido, no existe una postura homogénea en el ámbito del cribado en cáncer de próstata. El mejor estudio de screening por metodología, volumen y seguimiento, el europeo del ERSPC, demuestra una disminución de mortalidad del 20% en el brazo activo. El estudio americano del PLCO no demostró diferencias en este sentido, si bien este estudio ha sido ampliamente criticado por la enorme contaminación que supuso el importante número de varones biopsiados en el brazo observacional.

En el estudio europeo del ERSPC, con seguimiento a 9 años, se requieren 1410 enfermos testados (NNS) y 48 tratamientos radicales (NNT) para salvar una vida. En 2010 se publican los resultados de la rama de Goteborg del estudio ERSPC con 20000 pacientes, que los de mayor seguimiento con 14 años. Los resultados son mejores que los del grupo global con una reducción del riesgo de mortalidad del 44% en el grupo de cribado, con un NNS de 218 y un NNT de 12. Probablemente estas diferencias puedan atribuirse al mayor seguimiento, a una población algo más joven y a un esquema de cribado bianual en vez de cada 4 años como en el ERSPC. Es interesante remarcar que el número de fallecimientos por todas las causas es idéntico en ambos grupos. Parece pues indudable la enorme importancia de un seguimiento suficientemente largo en los programas de cribado en cáncer de próstata para que puedan aportar resultados favorables oncológicos.

Los posicionamientos de Guías y Agencias son diferentes en este escenario. En EEUU, el PSA Best Practice Statement de 2009 recomienda la determinación de PSA a los varones mayores de 40 años asintomáticos, con 10 de expectativa de vida y preocupados por la posible presencia de un cáncer de próstata. La Asociación Europea de Urología en su posicionamiento establece la falta de información existente lo que hace que no se pueda recomendar el cribado poblacional masivo dado el importante número de sobretratamientos que suscita. Similares conclusiones se desprenden del National Screening Committee del Reino Unido en 2010 que desaconseja la realización de un programa masivo de detección, debiendo consensuarse con el paciente los riesgos y beneficios que se suscitan. En nuestro país el Plan de Calidad del SNS en 2009 tampoco asume el cribado poblacional. Parece prudente tomar una actitud prudente a la espera de resultados a largo plazo.

El cáncer de próstata resulta un atractivo modelo de quimioprevención. Por un lado su larga latencia entre lesiones premalignas, cáncer histológico y tumor clínicamente significativo, de otro su

carácter hormonodependiente, también la presencia de biomarcadores subrogados intermedios (HGPIN), y el hecho de disponer de moléculas con interferencia en la síntesis hormonal intraprostática con buen perfil de tolerancia, hace que al margen de un importante número de vitaminas y micronutrientes, tengamos cierta evidencia de la eficacia de la prevención en el momento actual a través de estudios fase 3 con inhibidores del enzima 5-alfareductasa. El estudio PCPT con finasterida fue pionero en demostrar una reducción del 25% en el riesgo de cáncer a 7 años, si bien a costa de un incremento significativo de los tumores de Gleason >7. Un posterior análisis atribuye gran parte de este efecto inoportuno en la trascendencia que tiene la reducción de volumen de la próstata en los pacientes con finasterida a la hora de efectuar el mapeo biópsico. Ajustando el volumen no parece que la diferencia sea significativa.

El último estudio en aparecer, el estudio REDUCE analiza los resultados de dutasterida 0.5 mg/día, un inhibidor de isoenzima 1 y 2, capaz de disminuir la DHT un 94%, frente a placebo durante 4 años en 8336 pacientes con riesgo de presentar cáncer en función de un PSA entre 2.5-10 ng/ml. Dutasterida demuestra una reducción relativa del riesgo de cáncer del 23%, sobre todo de los tumores Gleason 6 o menor que supusieron el 70% de la serie. Aunque no hubo diferencias en los tumores con Gleason 8-10 a 2 años, la diferencia a 4 años fue de 12 a 1 en el grupo de dutasterida. Buena tolerancia a excepción de los esperados mayor incidencia en disfunción sexual.

El posicionamiento de ASCO y American Urological Association dice que los inhibidores 5-ARI disminuyen, pero no eliminan el riesgo de cáncer de próstata. El riesgo observado de incremento de tumores de alto riesgo permanece poco claro. Tampoco hay información de la disminución de riesgo de muerte por cáncer o si se afecta la supervivencia global. La FDA y la EMA no han aprobado el uso de estos fármacos en la prevención de cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA:

- 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
- Hugosson J. Lancet Oncol 2010.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349:215.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010; 362:1192.

AVANCES EN LA CIRUGÍA DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Dr. Jesús María Golbano Ablanque. *Servicio de Urología. H. General Universitario. Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares.*

El análisis los resultados de recientes estudios sobre el screening en cáncer de próstata (CP) como el PLCO¹ americano y ERSPC² europeo concluyen que el screening masivo en CP no es apropiado puesto que la reducción del riesgo de muerte por CP del 20%, evidenciada en este último ensayo, se producía a expensas de un elevado sobrediagnóstico y sobretratamiento de modo que para prevenir una muerte por CP se estimó que 1410 pacientes se debían realizar screening y 48 pacientes tenían que ser tratados o lo que es lo mismo este beneficio se obtiene a expensas de diagnosticar tumores que nunca hubiesen sido causas de muerte.

Sin embargo se sigue realizando de forma masiva el screening oportunista entendiendo como tal al consensuado por el paciente y el médico tras poner en conocimiento los riesgos y beneficios que puede aportar la determinación del PSA. Como consecuencia de estas determinaciones, desde la introducción del PSA, la incidencia del diagnóstico de CP se ha incrementado en un 26% y, si bien la proporción del paciente con metástasis en el momento del diagnóstico ha disminuido un 75%³, se estima que la tasa de tumores sobrediagnosticados es del 50%⁴ y la constituyen tumores de riesgo bajo o intermedio en pacientes con expectativas de vida mayor de 15 años.

Las terapias propuestas para este grupo de pacientes incluyen aquellas con intención radical curativa (Prostatectomía radical, radioterapia, crioterapia) y la vigilancia activa para aquellos pacientes que, cumpliendo criterios de PSA < 10, ng/ml, tiempo duplicación PSA > 3 años, estadios T1c-T2a, afectación tumoral < 50% de uno de los cilindros, no quieren ser sometidos o no son subsidiarios de terapias radicales.

Ninguno de los modos de tratamiento radical o vigilancia están exentos de efectos secundarios. En el primer caso, pese a la mejoras introducidas en su realización, la posibilidad de afectar estructuras vecinas (vejiga, recto) esfínter externo, bandeletas neurovasculares etc., se pueden traducir en disminución de la capacidad vesical, toxicidad intestinal, incontinencia urinaria y disfunción eréctil; sufrir estas secuelas podría ser peor que vivir con una neoplasia que en muchos casos no progresaría o lo haría tan lentamente que no comprometería la supervivencia del paciente. La vigilancia activa también tiene efectos colaterales, muchos de estos pacientes presentan consecuencias psicológicas relevantes (cancerofobia), costes económicos importantes y en casos en los que se realizó posteriormente un tratamiento quirúrgico radical se demostró que la enfermedad era más agresiva de lo esperado e incluso diseminada⁵.

Por otro lado con las actuales tendencias de descenso del PSA para realizar biopsias, el 45-85% de los pacientes diagnosticados pertenecen a la categoría de bajo riesgo (PSA < 10 ng/ml, Gleason 3+3 y estadios cT1c-2a); el estudio Anatomopatológico de las piezas de PR muestran que el 16-63% de los tumores son unilaterales y el 13-26% unifocales; incluso en aquellos que presentaban tumores

multifocales la lesión "index" (considerada como el mayor foco tumoral [$\geq 0,5$ cc] y más responsable del riesgo de progresión) corresponde al 80% del volumen total del tumor mientras que el 80% de las lesiones secundarias tiene una media de volumen de 0,3 cc.^{6,7}

De todo lo anterior se deduce que si la mayor proporción de CP diagnosticados corresponden a tumores de riesgos bajo e intermedio en pacientes con más de 15 años de expectativa de vida ¿Por qué no realizar una Terapia Focal (TF) de igual modo a la que se realiza en otros órganos como la mama y el riñón que permita erradicar el mayor foco tumoral conocido evitando el daño en estructuras vecinas que podrían afectar a las funciones urinaria, sexual e intestinal?

La TF se situaría en un escalón intermedio entre los tratamientos radicales con el riesgo de sobretreatmento que conllevan, y la vigilancia activa en la que se muestra que un 25% de los pacientes incluidos en esta forma de control presentan tumores con mayor carga tumoral que la diagnosticada inicialmente⁶.

El candidato ideal para esta forma de tratamiento sería aquel que, con una expectativa de vida > 10 años presentase un tumor de riesgo bajo o intermedio en un solo lóbulo o en caso de presentar algún otro foco en el contralateral que fuese menor de 0,5 cm.

Las ventajas que la TF ofrece son: ablación de focos tumorales sin las secuelas de los tratamientos radicales y posibilidad de llevar a cabo estos tratamientos posteriormente si las condiciones del tumor lo requieren. No obstante existen limitaciones en la actualidad que condicionan su generalización: menor control local de la neoplasia, dificultad para lograr una correcta identificación de los focos tumorales pese a los avances actuales en métodos de imagen, falta de definición de la pauta de seguimiento y desconocimiento del impacto de las lesiones no tratadas⁸.

El papel de la TF en el CP requiere estudios prospectivos mediante ensayos clínicos randomizados, muchos de los cuales ya están en marcha, que permita evaluar los resultados de la misma en comparación con la vigilancia activa y los tratamientos radicales por lo que actualmente debe ser considerada como una forma de tratamiento experimental; no obstante los avances tecnológicos, fundamentalmente encaminados a la selección de los pacientes, hacen presagiar que en un futuro no lejano pasará a formar parte de la estrategia de tratamiento en pacientes seleccionados con CP.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. engl J Med.* 2009;360:1310-9.
- 2 Scroder FH, Hugosson, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl J Med.* 2009;360:1320-8
- 3 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J et al.: Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
- 4 Draisma G, Boer R, Otto SJ et al.: Lead times and overdetetection due to prostate-specific antigen: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;95:868-78.
- 5 Bacon CG et al. The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J. Urol*, 2001;166(5):1804-10.
- 6 Polascik TJ and Mouraviev V.: Focal Therapy for prostate cancer is reasonable treatment option in properly selected patients. *Urol*, 2009;74(4):726-30.
- 7 Mouraviev V and Polascik TJ: Analysis of laterality and percentage of tumor involvement in 1386 prostatectomized specimens for section of unilateral focal cryotherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 2007;6(2):91-5.
- 8 Eggener S, Salomon G et al.: Focal therapy for prostate Cancer: Possibilities and Limitations. *Eur Urol* 2010, 58: 57-64.

AVANCES EN LA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Dr. Luis A. Glaría Enríquez. *Servicio de Oncología Radioterápica. H. Universitario La Paz. Madrid*

La radioterapia es una opción de tratamiento radical en el cáncer de próstata localizado. A partir de la definición de los tres grandes grupos de riesgo se demostró para el grupo de bajo riesgo la validez de la monoterapia: cirugía, radioterapia externa o braquiterapia. Para los otros dos grupos el valor la hormonoterapia neoadyuvante-concomitante-(y adyuvante para el alto riesgo) a la radioterapia se apoya en sólidas evidencias (Studer et al 2006; Widmark et al 2009).

La investigación preclínica y clínica ha establecido que desde el punto de vista radiobiológico el cáncer de próstata tiene un patrón de respuesta a la radiación próximo al de los tejidos normales. Esto condujo a investigar el efecto del aumento de las dosis total. La escalada a dosis iguales o superiores a 76 Gy impacta en el control bioquímico aunque no en la supervivencia global (Kuban et al 2008; Pollack et al 2000; Zietman et al 2005). Estas dosis pueden alcanzarse de manera segura sobre la base, inicialmente, del desarrollo de la radioterapia conformada en tres dimensiones y planificada mediante CT (RT 3D). La base tecnológica de la RT 3D fue el desarrollo de aceleradores lineales de electrones capaces de generar haces de radiación que pueden adoptar la forma tridimensional del tumor mediante la colimación con sistemas de láminas múltiples.

La conformación de la dosis de tratamiento radioterápico experimentó un salto cualitativo considerable con el advenimiento de la Radioterapia de Intensidad Modulada o IMRT. A través de la modulación sectorial del haz y del cálculo con planificación inversa por objetivos se consigue una conformación extrema ajustándose a las irregularidades del tumor, incluyendo superficies cóncavas. Se obtienen elevados gradientes de dosis que permiten muy altas dosis sobre el tumor e importantes caídas de dosis en la inmediata vecindad. La IMRT es el nuevo paradigma actual en la conformación de la radiación terapéutica (Eade et al 2008).

La característica radiobiológica del tumor de próstata fundamenta el empleo de dosis más elevadas por fracción o hipofraccionamiento con buenos resultados en control bioquímico pero con un incremento moderado de la toxicidad (Kupelian et al 2007; Pollack et al 2006).

La próstata tiene movimientos que pueden afectar la precisión del tratamiento. La necesidad de verificar la posición real de la próstata condujo a sistemas de verificación de la posición de la próstata en tiempo real para guiar el tratamiento: radioterapia guiada por imagen o IGRT. Este es el nuevo paradigma en precisión. En la actualidad existen diversos sistemas de seguimiento del movimiento prostático sobre diferentes principios.

Un concepto revolucionario es la obtención de la imagen con el propio acelerador de tratamiento. El sistema que integra el giro del acelerador y desplazamiento de la mesa es la

radioterapia de intensidad modulada helicoidal con imagen CT de megavoltaje integrada. Es la Tomoterapia, con una precisión y conformación mucho más elevada. La forma helicoidal del tratamiento permite conformar con mayor exactitud volúmenes complejos y la imagen integrada reduce significativamente la imprecisión diaria. Otros nuevos sistemas son los aceleradores miniatura sobre sistemas robotizados capaces de seguir el movimiento del volumen en blanco (en este caso la próstata) administrando un tratamiento de muy elevada precisión y conformación mediante un gran número de haces no coplanares (Ciberknife). El tiempo por sesión es elevado (20-40 minutos).

Se han desarrollado aceleradores de electrones que integran la capacidad de generar imagen con la posibilidad de administrar tratamiento radioterápico modulado en cortos intervalos de tiempo.

Los sistemas de elevada precisión permiten hipofraccionamientos extremos en la próstata e incluso al empleo de la radioterapia estereotáxica fraccionada corporal o SBRT que consiste en administrar el tratamiento en 5 fracciones o menos. Este concepto es objeto de activa investigación. Todos estos tratamientos tienen un elevado coste.

Tres amplios ensayos clínicos soportan el elevado beneficio de la radioterapia adyuvante tras prostatectomía radical en pacientes con afectación de vesículas seminales, bordes afectos o enfermedad extracapsular así como en el rescate en la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical (SOWG 8794, Thompson et al 2009; EORTC 22911, Van der Kwast et al 2007; German ARO 96-02, Wiegel et al 2009).

La evidencia indica una contribución significativa de la hormonoterapia neoadyuvante en pacientes de riesgo intermedio y alto y de la adyuvancia con hormonoterapia tras la radioterapia radical en el alto riesgo (RTOG 8531, Pilepich et al 1997; EORTC 22863, Bolla et al 2002; EORTC 22961, Bolla et al 2009) Datos más recientes disponibles con seguimiento a 10 años indica que el impacto de la hormonoterapia sobre el control bioquímico y la supervivencia causa-específica es de una magnitud superior a la esperada (TROG 96-01, Denham et al, 2011).

Otro reciente aporte es modificar la relación anatómica del principal órgano de riesgo introduciendo sustancias de separación como el ácido hialurónico (Prada et al, 2007), colágeno (Noyes et al 2011) o el balón endorectal biodegradable (Levy et al.2009).

La braquiterapia de baja y alta tasa de dosis ha ampliado su indicación de la monoterapia en pacientes de bajo riesgo seleccionados a su empleo como sobreimpresión en pacientes de riesgo intermedio o alto riesgo y en el rescate de la recidiva local (Galalae et al 2004; Zelefsky et al 2007; Stone et al 2009; Demanes, et al 2011). La braquiterapia se realiza con las técnicas de cálculo dinámico en tiempo real que aseguran una más precisa administración

del tratamiento radioterápico. Se han incorporado herramientas de planificación inversa y sistemas robotizados que permiten una más rápida y objetiva planificación del tratamiento y disminución de la exposición a radiación durante el procedimiento.

La posibilidad de realizar seguimiento activo encuentra como alternativa, en investigación, la terapia focal. El concepto es que puede ser un tratamiento eficaz y limitado que evita el sobretratamiento. Aunque la enfermedad es multifocal en el 80% de los casos, existe una heterogeneidad intraprostática con zonas de mayor carga tumoral y agresividad. La elevada precisión de las técnicas de radioterapia externa estereotáxica o de braquiterapia crean un lugar para la radioterapia en esta dirección (Ahmed et al. 2010) La recidiva local es un caso idóneo para braquiterapia focal, apoyada en técnicas de imagen de RM específicas (Moman et al 2010).

En pacientes de riesgo intermedio o alto la identificación de estas zonas de más relevancia biológica, denominadas Lesión Dominante Intraprostática o DIL abre la puerta a la investigación de la sobreimpresión focal como una vía para la escalada de dosis (Housri et al 2011; Ippolito et al 2011). La identificación de la DIL es difícil. La combinación del mapa de la biopsia prostática o las biosias densas transperineales con el empleo de plantilla guía y ecoguiadas quizá no sean suficiente para la precisa identificación de las DILs (Abdollah et al, 2010). La Resonancia Magnética multiparamétrica, que combina de espectroscopia de RM y/o RM potenciada en T2 con la RM de difusión y la RM de contraste dinámico parece las técnica no invasivas más precisa y prometedora como imagen para el cancer de próstata, que puede identificar la lesión dominante (Dickinson et al 2011; Rastinehad et al 2011). A la vez puede ser empleadas para guiar la radioterapia de alta precisión actual (Ahmed et al 2011).

En oposición a la próstata como blanco homogéneo y estable de la radioterapia está surgiendo la diferenciación de lesiones intraprostáticas con diferente relevancia biológica y comportamiento biológico durante el tratamiento, que probablemente requieran diferente tratamiento radioterápico. Los sistemas actuales de administración de radioterapia pueden individualizar dinámicamente el tratamiento en volúmenes muy pequeños (voxels). Es el nuevo concepto de radioterapia teragnóstica.

REFERENCIAS:

- Abdollah F, Scattoni V, Raber M, et al. BJU Int. 2010. [Epub ahead of print].
- Ahmed HU, Emberton M. Is focal therapy the future for prostate cancer? Future Oncol. 2010;6(2):261-8.
- Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. J Urol. 2011;185(4):1246-54.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Lancet 2002; 360:103-6 (EORTC 22863).
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. NEJM 2009; 360 :2516- 2527 (EORTC 22961).
- Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. [Epub ahead of print].
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Lancet Oncol. 2011; 12(5):451-9 (TROC 96.01).
- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Eur Urol. 2011;59(4):477-94.
- Eade TN, Horwitz EM, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (2) : 338-45.
- Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58 : 1048-55.
- Housri N, Ning H, Ondos J, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(2):614-20.
- Ippolito E, Mantini G, Morganti AG, et al. Am J Clin Oncol. 2011. [Epub ahead of print].
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70 (1):67-74.

- Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (5): 1424-1430.
- Levy Y, Paz A, Yosef RB, et al. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;91(2):855-67.
- Moman MR, van den Berg CA, Boeken Kruger AE, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):741-6.
- Noyes WR, Hosford CC, Schultz SE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011[Epub ahead of print].
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-1021 (RTOG 8531).
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-11.
- Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 518-26.
- Prada PJ, Fernández J, Martínez AA, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(1):95-102.
- Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Chung PH, et al. *J Urol*. 2011;185(3):815-20.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. *J Urol* 2009; 181(3):956-962 (SOWG 8794).
- Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4178-4186 (EORTC 22911).
- Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 76(2):355-60.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1868-76.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. *Lancet* 2009; 373 (9660):301-8.
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):2924-30 (German ARO 96-02).
- Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):327-33.
- Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005; 294:1233-9.

NUEVOS CONCEPTOS Y ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO HORMONAL PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA.

Dr. M^a José Ribal Caparrós. *Servicio de Urología. H. Clínic i Provincial. Barcelona. Universitat de Barcelona.*

Después del trabajo pionero de Huggins y Hodges demostrando inequívocamente que el tratamiento hormonal tiene un efecto regresivo tanto bioquímico como clínico en el cáncer de próstata (CaP) metastásico, y desde la orquiectomía quirúrgica inicial, se han producido muchos cambios en el tratamiento dirigido a la consecución de la deprivación androgénica (DA). En el ámbito clínico, la importancia de la testosterona en el tratamiento del CaP está tan arraigada que las terapias dirigidas al tratamiento del cáncer de próstata con una base hormonal sólo tienen que demostrar que cumplen los niveles de castración de testosterona para su aprobación por la FDA.

La DA se ha convertido en el pilar para el manejo del CaP avanzado, siendo el estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica. Aunque se ha establecido claramente que el tratamiento hormonal atenúa los síntomas de la enfermedad en estado avanzado, no hay pruebas concluyentes en la actualidad de que puede aumentar la esperanza de vida. En los últimos años, sin embargo, ha habido una evolución hacia el tratamiento hormonal en hombres más jóvenes con CaP en estadio no metastático y recurrente después del tratamiento definitivo, ya sea como tratamiento primario como agente único o como parte de un enfoque multimodal.

La DA se ha relacionado no obstante con numerosos efectos secundarios como mortalidad cardiovascular, algunos hombres también experimentan sofocos que normalmente remiten con el tiempo, ginecomastia, mastalgia, osteoporosis, anemia, disminución de la agudeza mental, disminución de la masa muscular, aumento de peso, fatiga y disminución del colesterol HDL, impotencia. En un intento de evitar los efectos adversos de la DA, manteniendo sus beneficios clínicos, importantes ensayos clínicos randomizados intentan dilucidar la conveniencia del tratamiento hormonal temprano versus diferido. Por otra parte, después de que trabajos preclínicos sugirieran que la interrupción del tratamiento hormonal puede causar un retraso en el inicio de la fase de castración resistencia, también distintos ensayos clínicos han evaluado la conveniencia del tratamiento hormonal intermitente (IAD), no solo como herramienta para retrasar la aparición de la castración-resistencia, sino también como maniobra para minimizar los efectos secundarios del tratamiento hormonal. En los últimos años el concepto de IAD ha pasado de ser un hipótesis de laboratorio a ser investigado en ensayos clínicos fase III aleatorizados, de hecho en la última edición de las Guías Clínicas Europeas se recomienda que el IAD debe dejar de considerarse un tratamiento experimental. No obstante no deja de ser un tema controvertido. Actualmente disponemos de 19 ensayos fase II y 8 ensayos fase III publicados en la literatura, evaluando el papel del IAD en el cáncer de próstata. De estos estudios podemos deducir que la hipótesis inicial de retrasar la fase de castración-resistencia no ha podido ser demostrada en la práctica clínica; no obstante, si

que ha sido posible demostrar que el tratamiento hormonal intermitente es como mínimo tan efectivo como el bloqueo androgénico continuo con una mejor tolerabilidad sobretodo relacionada con la recuperación de la función sexual. De estos mismos estudios también parece perfilarse que el candidato ideal para esta alternativa terapéutica es el paciente con poca enfermedad, por ejemplo pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento radical. No obstante, aun es necesario un seguimiento mayor y una mayor inclusión de pacientes para poder determinar el papel definitivo del tratamiento hormonal intermitente en el cáncer de próstata.

Por otra parte el estadio final de la enfermedad sometida a deprivación androgénica es el desarrollo de la anteriormente conocida como hormono-independencia, y hoy en día mejor catalogada como castración-resistencia.

El proceso de transición a la castración-resistencia es un proceso complejo que incluye tanto la adaptación y regulación de genes que permiten la proliferación celular a pesar de la deprivación hormonal, como la selección y crecimiento de clonas celulares pre-existentes de células andrógeno-insensibles.

En la teoría de la selección clonal el epitelio prostático normal está compuesto de la yuxtaposición de diferentes tipos celulares con hormono-sensibilidades 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. Durante la deprivación hormonal se puede suceder la expansión de las clonas celulares hormono independientes.

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.

La aparición de la castración-resistencia se explica por diferentes hipótesis, si bien todas ellas se basan en el RA. De hecho encontramos expresión de RA hasta en el estadio final de la enfermedad. Así, posibles explicaciones para el crecimiento tumoral a pesar de la ausencia de andrógenos son:

- 1- Amplificación del RA,
- 2 - Mutación del RA,

3 - Mantenimiento de 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) 4-Activación de la proliferación celular por otros mecanismos independientes del RA aunque la vía RA permanezca activa.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1269-77.
- ² Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010, 57 (1): 49-59.
- ³ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):572-83.
- ⁴ Feldman BF, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Rev* 2001, 1:34-45.
- ⁵ Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1488-90.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.



AVANCES EN EL TRATAMIENTO HORMONAL: PAPEL DE LA ABIRATERONA Y DE MDV 3100 EN EL CÁNCER AVANZADO DE PRÓSTATA

Dra. Cristina Suárez, Dr. Rafael Morales, Dr. Isaac Núñez, Dr. Claudia Valverde, Dr. César Serrano, Dr. Jordi Rodón, Dr. Joan Carles. *Departamento de Oncología. Hospital Universitario del Vall d'Hebron. Barcelona.* Programa de Genitourinario, Sarcomas, Tumores de Origen Desconocido y Sistema Nervioso Central.

La piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es la deprivación androgénica. Desde hace más de 50 años sabemos que la mayoría de los pacientes responden, y que es un buen tratamiento paliativo. Además sabemos que la duración de la respuesta oscila entre 12-24 meses^{1 2}. A partir de este momento el tumor progresará a pesar de tener niveles indetectables de testosterona, entrando en una fase llamada cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

Estudios realizados en la última década han demostrado que el cáncer de próstata resistente a la castración depende mayoritariamente de la función del receptor androgénico (AR) para su crecimiento y progresión. Se han identificado múltiples mecanismos que activan la señalización de dicho receptor. Los mecanismos de reactivación del AR incluyen: 1) amplificación y/o sobreexpresión del AR, 2) mutaciones del AR que resultan en una ganancia de función que les permite su activación por antiandrógenos u otros esteroides endógenos como la progesterona o la hidrocortisona, 3) producción intracrina de andrógenos debido a una sobreexpresión de los enzimas implicados en la síntesis, lo cual resulta en niveles más altos de andrógenos en el tumor que en sangre periférica, 4) activación del AR independiente de ligando (vía factores de crecimiento, citoquinas o fosforilación aberrante del AR), 5) sobreexpresión de los coactivadores (lo que sensibiliza las células a bajos niveles de ligando)^{3 4 5 6 7}. Aunque probablemente todos los mecanismos expuestos anteriormente contribuyen a la progresión del CRPC, el más frecuentemente observado es la sobreexpresión del AR. Aproximadamente el 30% de los tumores resistentes a la castración tienen el gen del AR sobreexpresado, lo que resulta en un aumento de la expresión del AR^{8 9}.

Dos nuevos fármacos que actúan sobre alteraciones específicas del AR han demostrado resultados prometedores: el acetato de abiraterona (CB7630) un inhibidor de la 17-alfa-hidroxilasa y C17,20-liasa (CYP17) que bloquea la biosíntesis de esteroides y MDV3100 un nuevo antiandrógeno especialmente diseñado para tener actividad en modelos de cáncer de próstata con sobreexpresión del AR.

El hecho de que la progresión radiológica y clínica vaya habitualmente precedida por un aumento del antígeno prostático específico (PSA) ilustra el significado clínico de estas alteraciones en el AR. La transcripción de esta proteína es dependiente del AR y la elevación del PSA refleja la reactivación del AR. Por este motivo, los estudios iniciales de abiraterona y MDV3100 eligieron como objetivo principal el descenso de PSA.

1- ACETATO DE ABIRATERONA (CB7630, ZYTIGA®)

Los testes no son la única fuente de andrógenos como pone de manifiesto el hecho de que la castración quirúrgica o con análogos del GnRH no elimina completamente los andrógenos séricos o intratumorales. El resto de andrógenos son sintetizados por la glándula adrenal y la completa inhibición de la función adrenal disminuye la testosterona en suero y los andrógenos adrenales a niveles indetectables. Otra fuente adicional de andrógenos son los tumores por sí mismos.

Habitualmente existen dos líneas fisiológicas en la síntesis de los andrógenos. Sin embargo los tumores prostáticos son capaces de activar una tercera vía conocida como la vía de la puerta de atrás. Es a través de esta vía que el cáncer de próstata resistente a la castración adquiere la habilidad de convertir esteroides adrenales en andrógenos, básicamente creando un sistema de señalización intracrina. Se ha objetivado sobreexpresión y sobreexpresión génica de enzimas implicados en la biosíntesis de andrógenos - incluido CYP17- lo que comporta la conversión de precursores en testosterona y dihidrotestosterona a niveles suficientes para estimular el AR⁴⁵⁷.

La 17-alfa-hidroxilasa y C17,20-liasa son dos enzimas microsomiales, de la familia del citocromo P (CYP)17, que catalizan dos reacciones independientes claves en la biosíntesis de andrógenos y estrógenos¹⁰¹¹ (Figura 1).

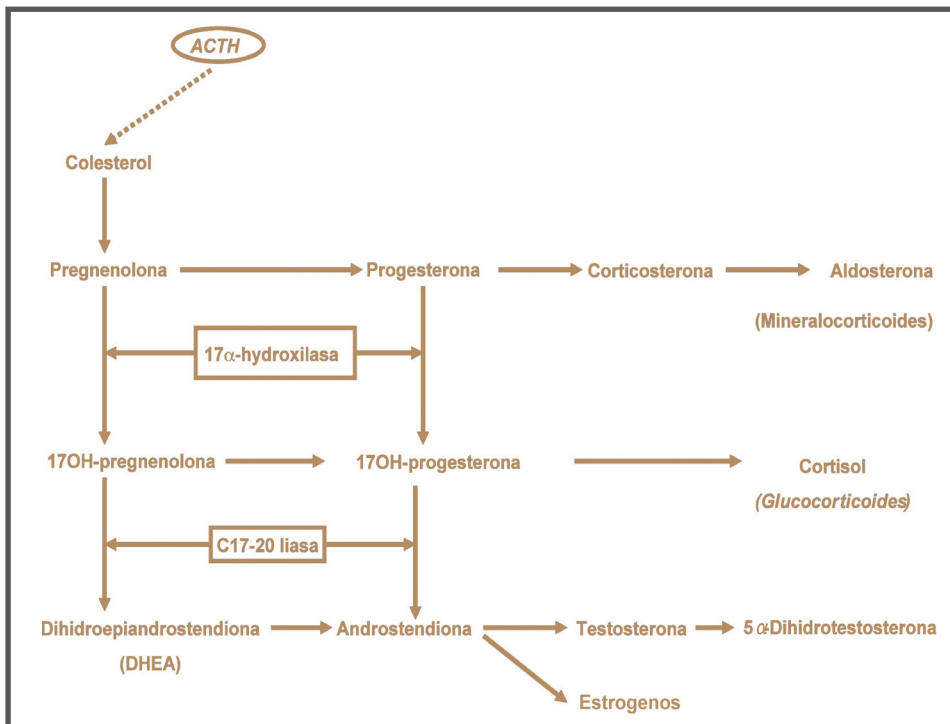


Figura 1. Síntesis de testosterona y efecto de abiraterona. CYP17A1 (también llamado 17-alfa-hidroxilasa) es un miembro de la familia de citocromos p450, que actúa sobre pregnenolona y progesterona, añadiendo un grupo hidroxilo (-OH) en el anillo esteroide, o sobre 17-hidroxiprogesterona y 17-hidroxipregnenolona dividiendo la cadena lateral del anillo (actividad liasa). Se trata de una enzima clave en la vía de síntesis de progestágenos, mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos, y estrógenos. El acetato de abiraterona (CB7630) es un inhibidor oral, selectivo e irreversible de dichas enzimas.

El Acetato de Abiraterona (CB7630) es un inhibidor oral, selectivo e irreversible de dichas enzimas y en consecuencia de la síntesis de andrógenos a partir de colesterol¹².

La consecuencia biológica de la inhibición de CYP17 queda patente en pacientes con deficiencia congénita de CYP17¹³, una rara enfermedad caracterizada por hiperplasia adrenal, inadecuada síntesis de cortisol, andrógenos y estrógenos, y desarrollo sexual deficiente. En

estos pacientes existe un aumento de ACTH en respuesta (Feedback loop) a los bajos niveles de cortisol circulantes. Esto resulta en un aumento de la producción de corticoides y un síndrome clínico caracterizado por hipertensión, hipocalemia y retención hídrica. Dicho síndrome se maneja de manera efectiva con dosis bajas de glucocorticoides.

ESTUDIOS FASE I/II

En un estudio fase I¹⁴ 21 enfermos con cáncer de próstata que habían progresado a maniobras hormonales fueron tratados con abiraterona diariamente. Se escalaron las dosis a partir de 250 hasta 2000 mg.

Se objetivaron disminuciones de PSA > 30%, 50% y 90% en 14 (66%), 12 (57%) y 6 (29%) enfermos. Los autores objetivaron en los efectos endocrinos un efecto meseta por encima de 750 mg, por lo que se eligió la dosis de 1.000 mg/día para los estudios fase II. Los principales efectos secundarios fueron los derivados de un exceso de mineralocorticoides: hipertensión, hipocalemia y edema en extremidades inferiores, sin embargo, fueron bien controlados con corticoides (como habían aprendido de los pacientes con deficiencia congénita de CYP17).

Abiraterona, también ha demostrado ser eficaz en pacientes que habían recibido previamente ketoconazol, un potente inhibidor de CYP (aunque inhibidor débil de CYP17). En otro estudio fase I¹⁵ en el que se incluyeron 33 pacientes de los cuales 19 (58%) habían recibido previamente ketoconazol, se objetivaron disminuciones de PSA en 18 (55%) pacientes, incluyendo 9 (47%) de los que habían sido previamente tratados con ketoconazol.

La actividad de abiraterona post-docetaxel fue demostrada en un estudio fase II multicéntrico¹⁶. Cuarenta y siete pacientes con CRPC metastásico resistentes a docetaxel recibieron abiraterona (1000 mg/día) con prednisona (5mg dos veces al día). Se objetivaron descensos de PSA de $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ y $\geq 90\%$ en 68% (32/47), 51% (24/47) y 15% (7/47). Entre los pacientes con enfermedad medible (30/47), 8 (27%) consiguieron una respuesta parcial definida por criterios RECIST. Se objetivó, también, una mejoría sintomática (basada en el ECOG) en 11 pacientes. Se objetivó un descenso $\geq 50\%$ en el conteo de células tumorales circulantes (CTC) en 17 (63%) de 27 pacientes, aunque un mayor cambio en el número de CTC no se correlacionó con un mayor descenso en el PSA.

ESTUDIOS FASE III

Los resultados de un estudio fase III (COU-AA-301)¹⁷ fueron presentados en la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2010. En este estudio, un total de 1195 pacientes con CRPC refractarios a docetaxel fueron aleatorizados 2:1 a recibir abiraterona o placebo (ambos brazos recibían prednisona concomitante). Los pacientes fueron estratificados por performance status (PS) (0-1 vs 2), escala de dolor y tipo de progresión (progresión por PSA, radiográfica o ambas). El objetivo principal del estudio era la supervivencia global, con un 85% de poder estadístico para detectar una mejoría del 25%. Los objetivos secundarios incluían tiempo a la

progresión por PSA (TTPP), tasa de respuestas de PSA (PSA RR) y supervivencia libre de progresión radiográfica (rSLP). La mediana de edad de los pacientes fue 69 años. Una pequeña proporción de los pacientes tenían PS 2 (10.8%) o habían recibido dos líneas de quimioterapia previas (28.3%). El tratamiento con abiraterona consiguió demostrar una mejoría en la supervivencia de 10.4 a 14.8 meses (HR 0.646, $p < 0.0001$) que se mantenía en todos los subgrupos. El tratamiento con abiraterona también demostró una mejoría en el TTPP (10.2 vs 6.6 meses, $p < 0.0001$), rSLP (5.6 vs 3.6 meses, $p < 0.0001$) y PSA RR (29.1% vs 5.5%, $p < 0.0001$). Como era previsible los efectos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo de abiraterona, incluyendo retención hídrica (2.3% vs 1.0%), hipocalcemia (3.8% vs 0.8%), hipertensión (1.3% vs 0.3%) y alteraciones cardíacas (4.1% vs 2.3%).

En base a este estudio la FDA aprobó el pasado 28 de abril abiraterona como tratamiento para pacientes con CPRC refractarios a docetaxel.

Un estudio fase III similar - COU-AA-302 (NCT00887198)¹⁸ - en pacientes con CPRC asintomáticos o paucisintomáticos ha acabado su reclutamiento y estamos a la espera de los resultados.

2- MDV3100

Tal como se ha comentado previamente el receptor androgénico está sobreexpresado en un 30% de enfermos con CPRC. Además alrededor de un 10% de enfermos con CPRC presentan mutación a nivel del receptor. La mutación del receptor, es uno de los mecanismos por los que el cáncer de próstata convierte la bicalutamida en un agonista, activando los mismos genes regulados por el AR que activan los agonistas. En el contexto de la sobreexpresión/mutación de AR la bicalutamida puede inducir una mayor unión al AR, mayor reclutamiento de coactivadores y mayor unión a dichos coactivadores, induciendo cambios en el AR que continúan permitiendo la translocación nuclear, unión al DNA y más reclutamiento de coactivadores^{19 20}. Todos estos datos indican que los antiandrógenos de los que disponemos actualmente deberían ser clasificados como agonistas parciales.

MDV3100 es una pequeña molécula antagonista del receptor de andrógenos que se une al AR con una afinidad 8 veces mayor que la bicalutamida. El mecanismo de acción de MDV3100 es evitar la entrada del receptor de andrógenos al núcleo celular por lo que inhibe la translocación nuclear y la unión al DNA.

Recientemente ha sido publicado un estudio fase I/II²¹ con escalada de dosis en 140 pacientes hormonorefractarios. Las dosis estudiadas fueron 30 mg, 60 mg, 150 mg, 240 mg, 360 mg y 600 mg. El objetivo principal fue identificar la seguridad y tolerabilidad y establecer la dosis máxima tolerada (MTD) de MDV3100. Se objetivaron disminuciones de PSA $\geq 50\%$ en 78 pacientes (56%), respuestas radiológicas en 13 de 59 pacientes (22%), estabilizaciones de las lesiones óseas en 61 de 109 pacientes (56%) y conversión en el conteo de células tumorales circulantes de desfavorable a favorable en 25 de 51 pacientes (49%). La mediana de tiempo a la progresión fue de 47 semanas.

La dosis máxima tolerada fue 240 mg. El efecto adverso grado 3-4 más frecuente fue la fatiga (11% pacientes). Dicha fatiga era dosis-dependiente y generalmente se resolvía tras la reducción de dosis.

Actualmente hay dos estudios en marcha que comparan MDV3100 con placebo:

- Un estudio en pacientes con CPRC que han recibido previamente docetaxel. Dicho estudio ha acabado su reclutamiento y estamos a la espera de los resultados (NCT00974311)¹⁸.
- Otro estudio en pacientes con CPRC asintomáticos o mínimamente sintomáticos está actualmente en reclutamiento (NCT01212991)¹⁸.

3- OTROS TRATAMIENTOS HORMONALES

En la actualidad otros tratamientos con mecanismos de acción similares están en fases más preliminares de desarrollo.

TAK-700 (ORTERONEL)

Es un inhibidor oral selectivo de C17,20-liasa. En un estudio fase I²² se administraron dosis desde 100 mg a 600 mg dos veces al día así como 400 mg dos veces al día combinado con dosis bajas de prednisona en 26 pacientes con CRPC. No se observaron toxicidades limitantes de dosis. El efecto adverso más frecuente fue la fatiga, que se observó en 16 pacientes (62%), incluyendo 3 con grado 3 o mayor en la dosis de 600mg. Otros efectos adversos frecuentemente observados fueron náuseas (38%), estreñimiento (35%), anorexia (35%) y vómitos (30%). La mediana del valor de testosterona descendió de 4.9 a 0.6 ng/dl y la de DHEA-sulfato androstendiona de 53.8 a menos de 0.1 µg/dl en la dosis de 400 mg. Las dosis de 300 mg dos veces al día o mayores produjeron un descenso $\geq 50\%$ del PSA en 11 de 14 pacientes (70%) de los cuales 4 (29%) tuvieron un descenso $\geq 90\%$. El estudio fase II de continuación con dosis de 400mg dos veces al día y prednisona concomitante ha finalizado su reclutamiento.

Actualmente, hay 3 estudios en marcha con TAK-700 en los tres escenarios del CPRC:

- Fase III comparado con placebo en pacientes con CPRC asintomáticos que no han recibido quimioterapia (NCT01193244)¹⁸.
- Fase III comparado con placebo en pacientes con CPRC refractarios a docetaxel (NCT01193257)¹⁸.
- Fase I/II en combinación con docetaxel y prednisona en pacientes con CPRC (NCT01084655)¹⁸.

TOK-001

TOK-001 ha demostrado en estudios preclínicos²³ inhibir selectivamente la 17-alfa-hidroxilasa y C17,20-liasa. En un modelo xenógrafo de cáncer de próstata (LCAP4), TOK-001 en combinación con castración demostró inhibir el crecimiento e ineficaz la expresión de la proteína del AR, en comparación con la castración sola o bicalutamida que causaron una sobrerregula-

ción en la expresión de dicha proteína. Actualmente un estudio fase I/II en pacientes con CPRC esta en reclutamiento (NCT00959959)¹⁸.

BMS-641988

Es un nuevo antiandrógeno que en estudios preclínicos había demostrado tener gran afinidad en la unión con el AR, así como inhibición de la transactivación mediada por el AR²⁴. Sin embargo, un estudio fase I²⁵ tuvo que ser prematuramente cerrado debido a la baja actividad antitumoral y la aparición de un accidente vascular cerebral.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Carroll PR, Kantoff PW, Balk SP et al. Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Urology* 2002; 60(3 Suppl 1): 1-6.
- ² Chodak GW, Keane T, Klotz L. Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 2002; 60(2): 201-8.
- ³ Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1(1):34-45.
- ⁴ Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008 ;68(11):4447-54.
- ⁵ Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 ;66(5):2815-25.
- ⁶ Yuan X, Balk SP. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urol Oncol* 2009 ;27(1):36-41.
- ⁷ Locke JA, Fazli L, Adomat H et al. A novel communication role for CYP17A1 in the progression of castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2009;69(9):928-37.
- ⁸ Koivisto P, Kononen J, Palmberg C et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997 ;57(2):314-9.
- ⁹ Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9(4):401-6.
- ¹⁰ Auchus RJ. Overview of dehydroepiandrosterone biosynthesis. *Semin Reprod Med* 2004; 22(4): 281-8.
- ¹¹ Attard G, Belldgrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96(9): 1241-6.
- ¹² Potter GA, Barrie SE, Jarman M et al. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alphahydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995; 23; 38(13):2463-71.
- ¹³ Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):101-19, vii.
- ¹⁴ Attard G, Reid AH, Yap TA et al Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17; abiraterone acetate confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4563-71.
- ¹⁵ Ryan CJ, Smith MR, Fong L et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1481-8.
- ¹⁶ Reid AH, Attard G, Danila DC et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1489-95.
- ¹⁷ De Bono JS, Logothetis C, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus low dose prednisone improves overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy: results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo controlled phase 3 study. In: Presented at the 2010 European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting, 2010.
- ¹⁸ <http://clinicaltrials.gov/>
- ¹⁹ Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10(1):33-9.
- ²⁰ Schellhammer PF, Venner P, Haas GP et al. Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. *J Urol* 1997;157(5):1731-5.
- ²¹ Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437-46.
- ²² Dreicer R, Agus D, MacVicar G et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I/II, open-label study. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3084).
- ²³ Vasaitis T, Belosay A, Schayowitz A et al. Androgen receptor inactivation contributes to antitumor efficacy of 17{alpha}-hydroxylase/17,20-lyase inhibitor 3beta-hydroxy-17-(1H-benzimidazole-1-yl)androsta-5,16-diene in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2008;7(8):2348-57.
- ²⁴ Attar RM, Jure-Kunkel M, Balog A et al. Discovery of BMS-641988, a novel and potent inhibitor of androgen receptor signaling for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(16):6522-30.
- ²⁵ Rathkopf D, Liu G, Carducci MA et al. Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):880-7.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD HORMONOSENSIBLE

Dr. Joan Carles Galcerán, Dra. Cristina Suárez, Dr. Isaac Núñez, Dr. Rafael Morales, Dra. Claudia Valverde, Dr. César Serrano y Dr. Jordi Rodón. *Servicio de Oncología Médica. H. General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Programa de Genitourinario, Sarcomas, Tumores de Origen Desconocido y Sistema Nervioso Central.*

El cáncer de próstata (CP) 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.

Este tumor es extremadamente dependiente de andrógenos y durante muchos años se ha considerado como quimiorresistente. 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 claro beneficio en la supervivencia.

En el año 2004 la FDA aprobó el Docetaxel como tratamiento de primera línea en cáncer de próstata metastásico (CPM). 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}.

Durante el año 2010 se han aprobado por las distintas agencias reguladoras tres nuevas drogas en el tratamiento del CP como son el Cabazitaxel^{9,10,11} el Sipuleucel^{12,13} y la Abiraterona¹⁴. Además estas drogas han sido aprobadas en situaciones distintas de la enfermedad, antes y después de la administración de Docetaxel. Así Sipuleucel¹³ se ha aprobado en enfermos asintomáticos o mínimamente sintomáticos y previamente a la administración de Docetaxel. Por el contrario Cabazitaxel¹¹ y Abiraterona¹⁴ se han aprobado a la progresión con docetaxel.

Como podemos intuir todas estas drogas intentarán desarrollarse en situaciones más precoces de la enfermedad y porque no en fases de enfermedad hormonosensible.

A continuación revisaremos que experiencias existen de la administración de quimioterapia en enfermedad hormonosensible tanto en situación de enfermedad avanzada como de enfermedad localizada precoz. Obviamente de esta revisión no hablaremos ni de Abiraterona ni de MDV3100 por considerarlas moléculas que actúan a través del receptor de andrógenos.

ENFERMEDAD DISEMINADA

Clásicamente distintos estudios han intentado demostrar la actividad de la asociación en enfermedad diseminada de la combinación de quimioterapia y hormonoterapia. Sin embargo está claro que hasta el año 2004 no hemos tenido un tratamiento de quimioterapia que fuera capaz de mejorar la supervivencia de nuestros enfermos.

Tenemos estudios clásicos que han combinado la Ciclofosfamida, las antraciclinas o el Fosfato de Estramustina como quimioterápicos. Sin embargo ninguno de estos fármacos ha demostrado actividad y mejoría de la supervivencia en enfermos resistentes a la castración.

Algunos estudios han intentado administrar andrógenos previamente a la administración de quimioterapia pero tampoco han demostrado mejoría de los resultados.

En la actualidad existen dos estudios que analizan la utilidad de la quimioterapia en la enfermedad metastásica hormonosensible.

El primero es un estudio americano del grupo ECOG E 3805 / NCT 00309985 que todavía se encuentra reclutando¹⁵. El otro estudio es el estudio francés GETUG-AFU 15/0403¹⁶. En este estudio se aleatorizaron 385 enfermos con CPM hormonosensible de los cuales 192 recibieron docetaxel a 75 mg/m² asociado a deprivación androgénica (ADT) y 193 sólo recibieron ADT. La ADT podía incluir el uso de agonistas de la LH-RH o un bloqueo máximo de andrógenos u orquidectomía. Las características de los enfermos fueron: mediana de edad 63 años, mediana de PSA 27 ng/ml, mediana de Karnosky PS 100%. Menos del 30% de enfermos habían recibido tratamiento radical local. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad metastásica ósea (81%) y metástasis ganglionares (55%).

Tras reclutar a 215 pacientes, hubo 3 muertes por toxicidad, 2 por fiebre neutropénica y 1 por deterioro generalizado lo que obligó al comité a recomendar el uso del factor estimulante de la colonia de granulocitos desde el 5º hasta el 10º día de cada ciclo de quimioterapia, no observándose más muertes desde entonces. La toxicidad hematológica grado 3/4 ocurrió en 188 pacientes evaluables a tratamiento con ADT + Docetaxel incluida anemia (2%), neutropenia (32%), neutropenia febril (7%) y muerte séptica (1%) mientras sólo se registró 1 caso de anemia en los 185 pacientes evaluables que recibieron ADT. Otras toxicidades grado 3/4 en el brazo de ADT + docetaxel frente al brazo de SA fueron fatiga (7% vs 1%), disfunción eréctil (9% frente a 8%), disminución de la libido (6% frente a 5%) y sofocos (4% frente a 2%)¹⁷. El análisis de calidad de vida demostró que ambas ramas de tratamiento eran equivalentes a los 12 meses. La incorporación de Docetaxel también aumentó notablemente la probabilidad de una respuesta PSA, definida como un descenso de, al menos, el 50% con respecto a los valores basales. Se alcanzó una respuesta PSA en el 91% del brazo que recibió ADT + Docetaxel frente al 80% del brazo que recibió SA a los 3 meses (P = .008) y en el 95% frente al 86% cuando se evaluó a los 6 meses (P = .01)¹⁸.

Actualmente nos encontramos pendientes de los resultados de supervivencia.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

En la actualidad sabemos que no toda la enfermedad localizada posee el mismo pronóstico. Como factores pronósticos que empleamos en la asistencia cotidiana se incluye la estadifica-

ción fundamentalmente la T, el patrón de Gleason y el valor del antígeno prostático específico (PSA). Utilizando estos tres parámetros somos capaces de clasificar el CP en tres subgrupos: bajo riesgo (hasta T2a, PSA inferior a 10 y Gleason < 7ng/ml) , riesgo intermedio (T2b, PSA 10 -20 ng/ml y /o Gleason 7) y los enfermos de alto riesgo (\geq T3a , PSA \geq 20 y Gleason \geq 8)¹⁹.

También es conocido que los enfermos clasificados como de alto riesgo poseen una elevada tasa de recidiva bioquímica a los 5 años a pesar de tratamientos con radioterapia asociados a hormonoterapia que puede llegar hasta el 50% de casos. Parece por lo tanto bastante sensato tratar de asociar tratamientos que hayan demostrado eficacia en situaciones más avanzadas de la enfermedad como es la quimioterapia.

La quimioterapia se puede introducir con distintas finalidades neoadyuvante, adyuvante o de forma concomitante con el tratamiento de radioterapia.

ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La mayoría de estudios en los que se ha empleado el Docetaxel en monoterapia han demostrado una actividad marginal. En un estudio fase II en el que el Docetaxel se administraba de forma semanal durante 6 semanas antes de la prostatectomía radical se observó la persistencia de tumor en todos los casos. Tres enfermos (11%) obtuvieron enfermedad órgano confinada y 26 enfermos que representa el 93% de los enfermos tenían un PSA indetectable después de la cirugía. Con una mediana de seguimiento de 23 meses, 20 enfermos se encontraban libres de enfermedad²⁰. Otro estudio reportó una serie de 19 enfermos en el que se administraba Docetaxel de forma semanal durante 6 meses tampoco reportó ninguna respuesta completa patológica (RCP)²¹.

Otros estudios han reportado la actividad de la asociación del tratamiento hormonal y la quimioterapia en este sentido el estudio de Mellado et al reportan con la combinación un 6% de RC patológicas en pacientes de alto riesgo. Los autores también reportan que no existe correlación entre las respuestas y el Gleason, valor de PSA o estadio²². Otros estudios también han confirmado la baja tasa de RCP obtenidas con estos tratamientos^{23,24,25}.

Una de las críticas de estos tratamientos es saber cómo debe de usarse la combinación entre la hormona y la quimioterapia. También sabemos que en el cáncer de mama está bien establecida la secuenciación sin embargo, en el CP esto no es así. En un estudio preclínico I la administración simultánea de SA y Paclitaxel era superior que la administración secuencial²⁶. Sin embargo, otro estudio preclínico en ratas inmunodeficientes que eran inoculadas con células de cáncer de próstata tratadas con Docetaxel y/o castración quirúrgica ya sea de forma secuencial o concomitante se observó que la administración secuencial de Docetaxel seguida de castración era superior que la administración concomitantes de ambos tratamientos²⁷. Por lo tanto deberemos esperar los resultados del estudio del grupo CALGB 90203 aleatorizado de tratamiento hormonal asociado Docetaxel²⁸.

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Existen distintos estudios actualmente en marcha sin embargo muchos de ellos se han tenido que cerrar por ausencia de reclutamiento. Además la mayoría de ellos emplean tratamientos de quimioterapia no utilizados actualmente con combinaciones de Estramustina, Mitoxantrona y Vinblastina.

Veamos a continuación cuales son y en qué situación se encuentran:

SWOG 9921.- Este estudio se cerró el 12 de Enero del 2007 con el reclutamiento completo y en él se compara en enfermos de riesgo tras cirugía la utilidad de administrar dos años de ADT asociado o no a 6 ciclos de quimioterapia con Mitoxantrona. Se han presentado resultados a ASCO del 2009 con una tasa de recidivas bioquímicas inferiores a las esperadas, no existen datos de supervivencia.

TAX 3501.- Se trataba de un estudio muy interesante de tres brazos en enfermos de riesgo tras prostatectomía. Unos enfermos realizaban observación otros recibían SA y el tercer brazo la combinación de SA y quimioterapia con Docetaxel. Además existía una doble aleatorización en los enfermos en observación que cuando progresaban eran aleatorizados a recibir la SA o la combinación de esta con quimioterapia. Este estudio se cerró en el año 2007 por falta de reclutamiento.

RTOG 0014.- Enfermos con recidiva bioquímica y que han fallado a tratamiento radical local con factores de mal pronóstico. Se aleatorizan a recibir tratamiento hormonal hasta progresión o bien cuatro ciclos de quimioterapia seguido de tratamiento hormonal hasta progresión asociado al mejor tratamiento.

ESTUDIOS DE QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE

Distintos estudios han testado la utilidad de la combinación concurrente de quimioterapia y radioterapia. En este sentido el estudio de Khil et al²⁹ reportó una tasa de ausencia de recaída bioquímica a los 5 años del 48%. Otros estudios también han evaluado la combinación de quimioterapia y radioterapia en CP (Tabla 1). Zelefsky et al³⁰ reportaron otro estudio con 27 enfermos tratados con radioterapia conformada 3D-CRT sobre la próstata con una dosis de 75.6 Gy asociada a Estramustina y Vinblastina administrada de forma neoadyuvante y concurrente, 23 enfermos (85%) de los 27 enfermos fueron capaces de completar el tratamiento. Resultados de este estudio fueron actualizados posteriormente y se evidencia un elevado control de la enfermedad. Ben-Josef et al³¹ evaluó la tolerabilidad y posibilidad de administrar Estramustina asociado a Etopósido oral de forma neoadyuvante en ciclos de 21 días seguido de Fostato de Estramustina y radioterapia 3D con una dosis de 70.2 Gy at 1.8 Gy/fx en 18 pacientes. Catorce de ellos (78%) fueron capaces de completar el tratamiento.

Nosotros reportamos un estudio que combina fosfato de Estramustina y Vinorelbina de forma concurrente y los resultados obtenidos no difieren de los publicados hasta la fecha. Nuestro

estudio además se trata de un estudio multicéntrico y es el más numeroso de los publicados. La tasa de enfermos libres de progresión bioquímica en nuestro estudio se sitúa en el 72%³².

El estudio de la RTOG 99/02 se trataba de un estudio Fase III de 1440 enfermos. En este estudio se incluía únicamente enfermos de alto riesgo y eran aleatorizados a recibir ADT seguido de radioterapia en combinación con la ADT frente al tratamiento de ADT con radioterapia seguido del esquema de quimioterapia tipo Paclitaxel, Fosfato de Estramustina y Etopósido (PEE) y ADT. El objetivo principal era supervivencia y como objetivos secundarios se valora recidiva bioquímica, control local, tiempo libre de progresión y tiempo hasta metástasis. Este estudio se cerró por distintas causas la primera debido a que la combinación no era la idónea pues incluía PEE y la segunda causa de cierre fue el elevado número de trombosis asociadas al Fosfato de Estramustina. Este estudio se inició en Enero del 2000 y se cerró en Octubre del 2004.

Actualmente el grupo español SOGUG se encuentra realizando un estudio fase II en enfermos de alto riesgo que compara el tratamiento estándar (RT + HT durante tres años) frente a la combinación de (RT-QT concurrente + HT tres años). Actualmente se llevan reclutados más del 50% de enfermos y el análisis intermedio de toxicidad no demuestra que la pauta de concurrencia sea más tóxica.

Tabla 1.

Autores	Strnad	Khil	Zelefsky	Ben-Josef	Kumar	Carles	HT: hormonoterapia;
No. Centros	1	1	1	1	1	6	tto: tratamiento;
No. Pacientes	8	65	27	18	22	50	NR: no reportado;
TNM	T3-4	T2-4	Tx	Tx	Tx	Tx	EpF: Etopósido+Fosfato de Estramustina;
PSA (ng/ml)	NR	NR	>10	>15	10	26	EVb: Estramustina + Vinblastina;
Gleason	NR	4-10	≥8	≥7	NR	≥7	EVn: Estramustina + Vinblastina
Completan tratamiento	100%	71%	85%	89%	NR	88%	
Tipo Radioterapia	No 3D	No 3D	3D	3D	3D	3D	
Radioterapia (Gy)	61.7	65.7	75.6	70.2	70.2	70.2	
Tipo Quimioterapia	EpF	EVb	EVb	EVp16	Docetaxel	EVn	
HT /Meses tto	Si / 6	No	No	No	No	Si / 36	
Toxicidad relevante	No	No	Si	No	No	No	

BIBLIOGRAFÍA:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y et al. Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.
- 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(6):1756-64.
- Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1998 ;16(6):2272-9.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17(8):2506-13.
- Berry W, Dakhil S, Modiano M et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients

- with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002;168(6):2439-43.
- 6 Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3335-42.
 - 7 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(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 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002018/WC500101045.pdf (Access on April 1st, 2011)
 - 10 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf(Acess on April 1st, 2011)
 - 11 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
 - 12 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22.
 - 13 <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM210031.pdf>
 - 14 de Bono JS, Logothetis C, Fizazi K, North S, Chu L, Chi K, , et al. Abiraterone acetate plus low dose prednisone improves survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel-based chemotherapy: Results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III study. Proceedings of ESMO annual meeting ; 2010 Oct 8-12; Milan; 2010. Abstract LBA5.
 - 15 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309985> (access on April 1st, 2011)
 - 16 I. Latorzeff, B. Esterni, M. Habibian, G et al. Safety results of a phase III trial evaluating ADT+ docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer patients (GETUG-AFU 15/0403). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4681)
 - 17 G. Gravis, K. Fizazi, F. Joly et al. Safety results from a phase III trial comparing androgen-deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403) 2010 Genitourinary Cancers Symposium General Poster Session A: Prostate Cancer Abstract No: 43
 - 18 G. Gravis, K. Fizazi, F. Joly, et al. PSA response and early PSA progression evaluated in patients randomized in a phase III trial comparing androgen-deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403). 2011 Genitourinary Cancers Symposium Oral Abstract Session A: Prostate Cancer
 - 19 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Access on April 1st, 2011)
 - 20 Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004 63: 1138-1142
 - 21 Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005 11: 5233-5240
 - 22 Mellado B, Font A, Alcaraz A, et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009 Oct 20;101(8):1248-52.
 - 23 Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 2007 110: 1248-1254
 - 24 Garzotto M, Myrthue A, Higano CS, Beer TM. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2006 24: 254-259
 - 25 Friedman J, Dunn RL, Wood D, et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008 179: 911-915
 - 26 Eigel BC, Eggen SE, Baybick J et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005 11: 4905-4909
 - 27 Tang Y, Khan MA, Goloubeva O, et al. Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* 2006 12: 169-174
 - 28 Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, Small EJ, Cancer and Leukemia Group B Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone vs estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003 62(Suppl 1): 55-62
 - 29 Khil MS, Kim JH, Bricker LJ, Cerny JC. Tumor control of locally advanced prostate cancer following combined estramustine, vinblastine, and radiation therapy. *Cancer J Sci Am* 1997;3:289-296.
 - 30 Zelefsky MJ, Kelly WK, Scher HI, et al. Results of a phase II study using estramustine phosphate and vinblastine in combination with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1936-1941
 - 31 Ben-Josef E, Porter AT, Han S, et al. Neoadjuvant estramustine and etoposide followed by concurrent estramustine and definitive radiotherapy for locally advanced prostate cancer: feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:699-703.
 - 32 Carles J, Nogue M, Sole JM, Foro P, et al. Phase II study of vinorelbine and estramustine in combination with conformational radiotherapy for patients with high risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1085-91.

INMUNOTERAPIA Y AGENTES ANTIVASCULARES Y ANTIANGIOGÉNICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Dr. José Luis Pérez Gracia. *Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.*

TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La mayoría de los tratamientos de inmunoterapia que se están desarrollando en el cáncer de próstata, actúan a través de la modulación de la respuesta inmunológica mediada por células dendríticas. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos profesionales. Las células dendríticas inmaduras se activan al reconocer un determinante antigénico y al recibir diferentes estímulos de activación. Tras su maduración, presentan el antígeno a los linfocitos CD4 (reguladores) y CD8 (citotóxicos) desencadenando una respuesta inmune celular frente al antígeno seleccionado. Los tratamientos más relevantes se exponen a continuación:

1. GVAX

GVAX es una vacuna de células de cáncer de próstata alogénicas, procedentes de dos líneas celulares: LnCAP y PC3, que son respectivamente sensibles y resistentes al tratamiento hormonal. Las células son transducidas para producir GM-CSF y se inyectan intradérmicamente al paciente. Una vez allí son destruidas por el sistema inmunológico y liberan su carga antigénica, así como el GM-CSF que han producido. Esto induce la maduración de las células dendríticas, que a su vez activan la respuesta celular mediada por linfocitos T.

Los resultados positivos en cuanto a tolerancia e inducción de la respuesta inmune celular de los primeros estudios¹ llevaron a realizar dos ensayos fase III con GVAX. Un análisis intermedio planeado del estudio VITAL-2, que comparaba docetaxel en monoterapia con la combinación de docetaxel y GVAX en pacientes sintomáticos con cáncer de próstata hormonorrefractario, no tratados previamente con quimioterapia, reveló un exceso de mortalidad para el tratamiento de combinación, por lo que el estudio fue interrumpido. Este hecho llevó a realizar un análisis intermedio no planeado del estudio VITAL-1, que comparaba GVAX con docetaxel en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata hormonorrefractario. Dicho análisis confirmó que no se iban a alcanzar diferencias significativas entre ambos tratamientos, por lo que el estudio fue interrumpido, al igual que el desarrollo clínico de GVAX en cáncer de próstata.²

2. PROSTVAC-TRICOM

Prostvac es una vacuna basada en la fusión de un plásmido con un virus de la familia vaccinia o fowlpox. El plásmido contiene los genes de la molécula de PSA, que funciona como antígeno para desarrollar la respuesta inmune y tres moléculas que activan la respuesta inmunológica: CD80, ICAM1 (molécula de adhesión) y LFA3. Para la primera administración se emplea virus vaccinia, que tiene una alta capacidad de activar una respuesta inmunológica. Sin embargo, para las siguientes administraciones se emplea

virus fowlpox, dado que la readministración de vaccinia desencadenaría una potente respuesta inmunológica frente al virus que lo destruiría antes de llevar a cabo su función inmunogénica.²

El virus infecta las células epiteliales, replicándose en las mismas y sintetizando las proteínas codificadas por su plásmido. La infección produce la destrucción de las células, que liberan todas las proteínas sintetizadas. Estas son captadas por las células dendríticas, que maduran y desencadenan la respuesta inmune celular.

Prostvac ha sido evaluado en 3 estudios fase II aleatorios. En el de mayor tamaño, se aleatorizaron 125 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario metastásico mínimamente sintomático, no tratado previamente con quimioterapia, a recibir la vacunación o un placebo, en una proporción 2:1.³ El placebo consistía en la administración del virus sin plásmido. A los pacientes tratados con placebo se les daba la oportunidad de recibir la vacuna en el momento de la progresión y de hecho, el 50% de los pacientes de la rama de placebo recibieron el tratamiento. El tratamiento no aumentó la supervivencia libre de progresión, apenas produjo respuestas de PSA (1.2%) y no se observó ninguna respuesta según los criterios RECIST. Sin embargo, sí se observó un aumento significativo en la supervivencia global (16.6 vs 25.1 meses). Esto ha llevado a la realización de un estudio fase III con 1200 pacientes, que se iniciará durante 2011.

3. SIPULEUCEL-T (PROVENGE)

Sipuleucel-T es una vacuna autóloga, preparada a partir de monocitos obtenidos por aféresis de la sangre periférica de los propios pacientes. Los monocitos se incuban durante 36-44 horas con una proteína de fusión formada por fosfatasa ácida prostática, que actúa como antígeno, y GM-CSF, cuya función es favorecer la transformación de los monocitos a células dendríticas maduras. Estas células presentan el antígeno a los linfocitos CD4 (reguladores) y CD8 (citotóxicos) desencadenando una respuesta inmune celular frente al antígeno.

El análisis combinado de dos estudios fase II aleatorios en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario, demostró un aumento estadísticamente significativo en los pacientes tratados con Sipuleucel-T en comparación con placebo (23 vs. 19 meses).⁴ El placebo consistía en la administración del producto de aféresis sin incubar con la proteína de fusión.

Un estudio fase III en 512 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario no tratados con quimioterapia, confirmó un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados con Sipuleucel-T en comparación con placebo (26 vs. 22 meses), a pesar de que el estudio permitía que los pacientes que recibieron placebo, fueran tratados con la vacuna en el momento de la progresión.⁵ Sipuleucel-T ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario y su coste será cubierto por Medicare.

4. IPILIMUMAB

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el antígeno-4 de los linfocitos T citotóxicos (Citotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4). CTLA-4 es uno de los receptores más importantes de la sinápsis inmunológica que se forma entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos y, en concreto, tiene actividad inhibitoria sobre la respuesta inmunológica. Su inhibición produce por tanto una activación de la respuesta inmunitaria, de la que dependen tanto sus efectos antitumorales como su toxicidad, que consiste fundamentalmente en fenómenos autoinmunes.

Los resultados de varios estudios fase II han confirmado la actividad de Ipilimumab en cáncer de próstata, con índices de respuesta de PSA-50% de hasta el 83% (tabla 1). Un estudio fase III está valorando el papel de Ipilimumab en cáncer de próstata.

Tabla 1. Estudios fase I con Ipilimumab en cáncer de próstata.

Ref.	N	Tratamiento	Actividad	Toxicidad
Small, Clin Cancer Res 2007 ⁶	14	Ipilimumab 3 mg/kg	2 respuestas PSA<50%	Rash/ prurito G3
Fong, Cancer Res 2009 ⁷	24	Ipilimumab 0,5-3 mg/kg + GM-CSF	3/ 6 respuestas >50% en 3 mg/kg	4 G3: ACV, rash, diarrea, panhipopituitarismo,
Gerritsen, ASCO 2008 ⁸	12	Ipilimumab 0,3-5 mg/kg + GVAX	5/ 6 respuestas PSA >50% en 3 y 5 mg/kg	5/ 6 tox. inmunológica G 2-3 (alveolitis G3, hipofisitis G2 y G3), en 3 y 5 mg/kg
Slovin, ASCO 2009 ⁹	45	Ipilimumab (16) Ipil + RT ósea, - no QT previa (15) - QT previa (14)	22% respuestas PSA 50%	38% toxicidad autoinmune (24% G3-4)

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Varios fármacos inhibidores de la angiogénesis se han estudiado en cáncer y algunos de ellos se han desarrollado o se están valorando en estudios fase fase III. Bevacizumab en combinación con docetaxel no prolongó la supervivencia global en comparación con docetaxel en monoterapia (22.6 vs 21.5 m respectivamente), aunque sí aumentó la supervivencia libre de progresión (9.9 vs 7.5 m, p<0.0001) y las respuestas, tanto de PSA (69.5% vs. 57.9%) como por criterios RECIST (53.2% vs. 42.1%). El tratamiento de combinación con bevacizumab fue ligeramente más tóxico¹⁰.

Un estudio comparando sunitinib con placebo como tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata fue cerrado tras un análisis intermedio planeado cuando se confirmó que no produciría un beneficio en la supervivencia global (NCT00676650). Los resultados finales aun no han sido presentados. En la tabla 2 se presenta el estado de éste y de otros estudios fase III en marcha con fármacos antiangiogénicos en cáncer de próstata.

Tabla 2.

Estudios fase III en marcha con fármacos antiangiogénicos en cáncer de próstata.

Diseño	Indicación	N	Referencia	Estado
Sunitinib vs. placebo	Tras docetaxel	873	NCT00676650	Cerrado
Docetaxel-Aflibercept vs. Docetaxel	1ª línea QT	1200	NCT00519285	Completado
Docetaxel-Lenalidomida vs. Docetaxel	1ª línea QT	1015	NCT00988208	Reclutando
Tasquinimod vs. placebo	CPHR no tratado con docetaxel	1200	NCT01234311	Reclutando

Las referencias corresponden al código del estudio en www.clinicaltrials.gov

REFERENCIAS:

- Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al: Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 113:975-84, 2008.
- Drake CG: Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 10:580-93, 2010.
- Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al: Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:1099-105, 2010.
- Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al: Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 115:3670-9, 2009.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411-22, 2010.
- Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al: A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810-5, 2007.
- Fong L, Kwek SS, O'Brien S, et al: Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA4 blockade and GM-CSF. *Cancer Res* 69:609-15, 2009.
- Gerritsen W, van den Eertwegh AJ, de Gruijl T, et al: Expanded phase I combination trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer and ipilimumab in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHPRC). *ASCO Meeting Abstracts* 26:5146, 2008.
- Slovin SF, Beer TM, Higano CS, et al: Initial phase II experience of ipilimumab (IPI) alone and in combination with radiotherapy (XRT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Meeting Abstracts* 27:5138, 2009.
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *ASCO Meeting Abstracts* 28:LBA4511, 2010.

DOCETAXEL COMO AGENTE ÚNICO Y EN COMBINACIÓN EN LA PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Dra. M^a Aránzazu González de Alba Baamonde. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

15% de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata morirán a causa de enfermedad avanzada (mCPRC).

El tratamiento de deprivación androgénica es la estrategia estándar para la enfermedad avanzada metastásica, aunque la progresión es la norma al cabo de 1-2 años de la respuesta inicial.

Segundas maniobras hormonales pueden ser una opción en algunos pacientes aunque las respuestas son transitorias con los agentes disponibles hasta la fecha.

Denominamos cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) al cáncer de próstata que progresa a pesar de niveles séricos de castración (<50 ng/ml) y sus manifestaciones clínicas incluyen ascenso en niveles de PSA (90%), metástasis óseas (90%), dolor intenso (35%), metástasis partes blandas/ganglios linfáticos (20%).

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN mCPRC

Docetaxel es el primer agente quimioterápico que mejora supervivencia en CPRC en dos ensayos fase III independientes publicados en NEJM en 2004.

- En el primer estudio (TAX 327) un total de 1006 pacientes con mCPRC fueron randomizados a recibir docetaxel cada 3 semanas, docetaxel semanal o bien mitoxantrone, los tres brazos recibían Prednisona a dosis bajas diaria. Docetaxel trisemanal comparado con mitoxantrone aumenta significativamente la supervivencia (19.2 vs 16.3 m, $p=0.004$) y se asocia con una tasa significativamente mejor de respuestas de PSA (45 vs 32%, $p<0.001$) y de control de dolor (35 vs 22%, $p=0.01$), docetaxel semanal consigue tasas de respuestas similares al régimen trisemanal sin incremento significativo en la supervivencia global respecto a la rama control (1),(3).
- En el segundo estudio (SWOG 99-16) un total de 770 pacientes con mCPRC fueron aleatorizados a recibir Docetaxel trisemanal más estramustina y dexametasona vs mitoxantrone-prednisona. Los resultados fueron similares a los del TAX 327 con una mejoría en la supervivencia global estadísticamente significativa para el brazo de docetaxel (17.5 vs 15.6 m, $p=0.02$) frente a la rama de mitoxantrone (2).

A la vista de estos resultados el régimen de **Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas + prednisona 5 mg/12 h diaria (DP) se convierte en el tratamiento estándar del mCPRC en primera línea.**

COMBINACIONES CON DOCETAXEL

Docetaxel es un citostático del grupo de los taxanos que bloquea la actividad de los microtúbulos durante la división celular conduciendo a apoptosis. Estudios preclínicos han explorado la combinación de distintos agentes con diferentes mecanismos de acción, mostrando un efecto sinérgico o aditivo. Por otro lado, las opciones para pacientes con CPRC tras fallo a docetaxel han sido muy limitadas hasta la fecha actual. Múltiples combinaciones con Docetaxel han sido evaluadas en la búsqueda de un mayor número y duración de respuestas. Revisaremos aquí los estudios fase II/III de combinación con Docetaxel.

1. DOCETAXEL CON OTROS AGENTES CITOTOXICOS

Combinaciones con otros agentes antimicrotúbulos:

Docetaxel (D)-Estramustina (DE)

Varios estudios han explorado esta combinación en CPRC con un patrón de eficacia favorable:

- Fase II randomizado DE vs D (n=95): R 50% PSA 75% vs 40%, normalización PSA 32% vs 5%, RECIST RP o RC (47% vs 36%), también mejoría significativa en control de dolor sin grandes diferencias en perfil de seguridad (se permitía profilaxis anticoagulantes en pacientes de riesgo) (4).
- Estudio randomizado DE+Prednisona diaria (n=150) mostró similar tasa de R PSA y supervivencia con o sin estramustina. La adición de estramustina estuvo asociada con mayor tasa de eventos cardiovasculares y tromboembólicos (5).
- Metanálisis de Estramustina más quimioterapia (Docetaxel, paclitaxel, ixabepilona o vinblastina) comparado con quimioterapia sola en CPRC: la adición de estramustina aumenta tiempo a progresión de PSA (HR 0.74, p=0.01) y la supervivencia global (HR 0.77, p=0.008, 9.5% incremento a 1 año) a costa de mayor frecuencia de eventos tromboembólicos G3-4 (risk ratio 4.5, p=0.02) (6).

Docetaxel-Carboplatino

Fase II enfermos que habían progresado previamente a Docetaxel, alcanzaron respuestas con la combinación (más frecuente si previa R a docetaxel) (7).

Docetaxel-Oxaliplatino

Eficacia prometedora con R 50% PSA 69% (9).

Docetaxel-Picoplatino-Prednisona

R 50% PSA 83% sin R RECIST (8).

Docetaxel-Capecitabina

Fase II R 50% PSA 41-76%, RECIST RP o RC 24-56%, OS 17-22 m, a pesar de los datos no se llevó a cabo fase III (10).

2. INHIBIDORES TIROSINA KINASA (TKI)

En las células normales existen tirosin-quinasas que median múltiples vías de señal responsables de proliferación, migración, apoptosis y angiogénesis. Alteraciones en estas vías de señalización son la base para tumorigénesis y resistencia a fármacos.

- Varios estudios Fase II de monoterapia con Gefitinib o Erlotinib muestran una modesta actividad, aunque con supervivencia favorable en el caso de Erlotinib (24.6 m) con ↑ toxicidad (11) (12).
- Estudio randomizado doble ciego de Vandetanib (TKI que inhibe EGFR y VEGFR) combinado con Docetaxel y Prednisolona, no reportó beneficio adicional de la combinación (13).

Imatinib (inhibidor de PDGFR, KIT y ABL)

- Fase II randomizado Imatinib-Docetaxel: se paró pronto el reclutamiento debido a eventos gastrointestinales y ausencia de beneficio terapéutico comparado con docetaxel en monoterapia (14).

La evidencia preclínica del papel de PDGF y de VEGF en la promoción del crecimiento del cáncer de próstata es la base racional para la evaluación de sunitinib y Sorafenib en el cáncer de próstata.

Sorafenib (inhibidor multikinasa de VEGFR, PDGFR, RAF y KIT, efecto antiangiogénico y antiproliferativo).

- Múltiples estudios Fase II monoterapia modesta actividad con buen perfil de tolerancia y mejoría gammagráfica, paradójicamente sin R de PSA.
- Fase II Docetaxel-Sorafenib resultados preliminares han sido reportados con desaparición completa de lesiones gammagráficas en 2 pacientes. Son necesarios resultados más maduros (15).

Sunitinib (inhibidor multikinasa de PDGFR, VEGFR, KIT).

- Estudios preclínicos mostraron efecto aditivo con docetaxel en modelos xenográficos (16).
- Actividad en monoterapia en CPRC, incluso tras resistencia a docetaxel pero con 50% de pacientes con discontinuación del tto. debido a toxicidad (17).
- Fase I/II Docetaxel P-sunitinib en primera línea mCPRC mostró datos prometedores: mediana de tiempo progresión PSA 42 semanas, RP RECIST 33%, OS a 48 semanas 92%, mayor seguimiento sería necesario para determinar OS (18).
- Fase III Sunitinib 37.5 mg-Prednisona vs Placebo-Prednisona tras fallo a docetaxel en curso (NCT00676650).

Dasatinib (inhibidor de SRC) La familia de kinasas SRC son responsables de señales de transducción durante numerosas actividades celulares incluyendo diferenciación, adhesión y migración. Dasatinib un inhibidor oral de las familias de las kinasas SRC ha sido evaluado como tratamiento anti-diana en pacientes con CPRC.

- Estudios preclínicos demostraron efecto antiproliferativo y antimetastásico en líneas celulares de CP, actividad antiosteoclástica e incremento de actividad contra crecimiento de CP en hueso en combinación con docetaxel (20).
- Fase I/II Dasatinib-Docetaxel-Prednisona en CPRC: R PSA 50% 49%, PR 42%, 28% reducción tamaño o nº de lesiones óseas. Análisis de marcadores óseos: 50% reducción $\geq 35\%$ uNTx y disminución de 75% BAP (21).
- En un estudio fase II con 49 pacientes asintomáticos con CPRC por progresión de PSA se observó una ausencia de progresión en 20 pacientes (43%) en la semana 12 y en nueve pacientes (19%) en la semana 24 (22).
- Dasatinib en monoterapia R modestas aunque reducción consistente niveles de marcadores óseos similar en pacientes tratados o no con bisfosfonatos. Mejor tolerancia de admón. una vez / día frente a esquema dos/día.
- Fase III Dasatinib-Docetaxel P controlado con placebo (CA180-227) recientemente ha finalizado reclutamiento de este estudio cuyo objetivo principal es determinar OS y efectos antitumorales e impacto en eventos sobre hueso (NCT00744497).

3. AGENTES ANTIANGIOGENICOS

Bevacizumab. Es un Anticuerpo monoclonal contra VEGF ampliamente utilizado en la práctica clínica que tiene capacidad para inhibir la angiogénesis tumoral.

- Fase II Bevacizumab-Docetaxel-Estramustina en primera línea de CPRC prometedora RR 53% (23).
- En un estudio Fase II en pacientes pretratados con docetaxel, la combinación Docetaxel-Bevacizumab consiguió 55% respuestas $>50\%$ de PSA y 37.5% de respuestas objetivas con buen perfil de tolerancia (24).
- Los resultados del estudio fase III fueron comunicados en ASCO de 2010. El estudio aleatorizaba 1050 pacientes con CPRC metastático sin tratamiento previo de quimioterapia a recibir docetaxel-prednisona (dosis estándar) seguido de bevacizumab (dosis 15 mg/kg iv cada 3 semanas) vs. placebo. A pesar de conseguir una mejoría estadísticamente significativa en la PFS, tasa de respuestas objetivas y respuestas de PSA, no se alcanzó el objetivo primario de mejoría en la supervivencia global (22.6 vs 21.5 meses HR 0.91, $p=0.18$), además se observó mayor morbilidad y mortalidad en la rama de bevacizumab (25).

Aflibercept (VEGF Trap). Es una proteína que resulta de la fusión del dominio extracelular de VEGFR humano con una porción Fc Ig G1 humana. Tiene una afinidad de unión alta al VEGF y a otros factores pro-angiogénicos relacionados. En modelos preclínicos in vivo se ha comprobado la sinergia de aflibercept con taxanos y se observó una respuesta dosis-dependiente. La extrapolación de los resultados favorables de los estudios clínicos aleatorizados de bevacizumab combinado con quimioterapia estándar, junto con los datos de mayor afinidad de unión a VEGF-A que el anticuerpo monoclonal humanizado, constituyen la justificación del estudio fase III que explora la combinación de docetaxel-prednisona con

o sin aflibercept en primera línea de CPRC (estudio VENICE) cuyos resultados aún no han sido comunicados (NCT00519285).

Talidomida

Fármaco oral inhibidor de angiogénesis por mecanismo desconocido.

- Fase II randomizado Docetaxel +Talidomida vs placebo en mCPRC demostró mayor R PSA 50% para combinación (53 vs 37%, p= 0.32) y mejor OS (29 vs 25 m, p=0.11), a pesar del buen perfil de tolerancia global, se observaron eventos tromboembólicos en 28% pacientes que no recibieron anticoagulación profiláctica (26).
- Fase II Bevacizumab-Talidomida-Docetaxel-Prednisona consiguió 88% R 50% PSA con PFS de 18.2 m, se esperan datos de mayor seguimiento (27).

Lenalidomida

Derivado de Talidomida con propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas.

- Fase I Lenalidomida- Docetaxel en CPRC (n= 31) mostró similar tasa de R PSA 50% en primera línea y pretratados (47 vs 50%) (28).
- Fase III Docetaxel con o sin Lenalidomida en marcha (NCT00988208)

Vadimezan (DMXAA/ASA404)

Nuevo agente disruptor de la vasculatura.

- En un estudio fase II randomizado (n= 71) la combinación con docetaxel vs docetaxel monoterapia obtuvo una mayor tasa de R PSA 30% a 3 meses (23 vs 9%) (29).

4. BONE-TARGETED AGENTS

La familia de las endotelinas tiene una clara implicación en la patogenia del cáncer de próstata. Las endotelinas son factores paracrinos / autocrinos con distintas actividades: son moduladores del tono vasomotor, de la nocicepción, de la producción hormonal, de la proliferación celular y de la angiogénesis en distintos tejidos. Estos efectos están mediados fundamentalmente por la endotelina -1 (ET-1) a través del receptor de la endotelina-A (receptor ET-A).

En la glándula prostática normal, la ET-1 es producida por las células epiteliales y se encuentra en concentraciones elevadas en el flujo seminal. En el cáncer de próstata las concentraciones de ET-1 están aumentadas, al igual que la expresión del receptor de endotelina-A, que aumentará en función del estadio y grado del cáncer de próstata.

Hay múltiples vías a través de las cuales el eje ET-1 / receptor ET-A promueve la progresión del cáncer de próstata:

- La interacción de la endotelina 1 con el receptor de endotelina A inhibe la apoptosis;
- ET-1 altera el balance de osteoblastos y osteoclastos a favor de los primeros, promoviendo la formación de hueso, que es característico del cáncer de próstata metastático y está relacionado con el dolor óseo secundario a las metástasis óseas (30).

El bloqueo selectivo del receptor de endotelina-A bloquea los efectos proliferativos de la ET-1 tanto en el cáncer de próstata como en los osteoblastos. Dos fármacos orales, antagonistas de los receptores de endotelina A tienen actividad clínica en el cáncer de próstata avanzado: el atrasentan y el zibotentan (o ZD4054).

Atrasentan. Es un antagonista del receptor ET-A que aumenta la actividad de Docetaxel en células de cáncer de próstata in vitro e in vivo (31) (32).

En un estudio fase I atrasentan fué bien tolerado y produjo alivio del dolor óseo en el 70% de los pacientes sintomáticos con cáncer de próstata avanzado (33)(34). Posteriormente un estudio fase II randomizado de monoterapia controlado con placebo en pacientes con CPRC asintomáticos proporcionó evidencia de la posible actividad bioquímica del fármaco demostrando atenuación del ascenso en niveles de PSA y BAP (35).

Sin embargo en dos estudios fase III en monoterapia realizados en pacientes con CPRC metastático y no metastático no alcanzaron el objetivo primario de retraso en la progresión de la enfermedad.

En el primero de ellos, 809 pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-refractario fueron randomizados a recibir atrasentan 10 mg al día o placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en el objetivo primario del estudio (tiempo hasta la progresión), ni en los objetivos secundarios (supervivencia global y tiempo hasta la progresión del PSA). Sin embargo en un análisis exploratorio se objetivó que los niveles de fosfatasa alcalina ósea y PSA eran significativamente menores en el brazo de atrasentan (36).

En un segundo estudio, 941 pacientes que presentaron elevación del PSA tras un tratamiento local, fueron randomizados a recibir atrasentan o placebo. El brazo tratado con atrasentan presentó un tiempo mayor hasta la progresión aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (37).

En un pequeño estudio fase I-II de Atrasentan-Docetaxel en mCPRC (38) consiguió una menor tasa de RR que en TAX 327 atribuible a la falta de admón. de prednisona, sin embargo con la combinación se redujeron significativamente los niveles de uNTx ($p=0.04$) y BAP ($p=0.0003$).

Actualmente se está llevando a cabo un estudio fase III (SWOG S0421) en pacientes con CPRC y metástasis óseas de docetaxel-P y ácido zoledrónico, con o sin atrasentan (NCT 00134056). **Zibotentan (ZD4054).** Otro antagonista del receptor de endotelina-A que demostró su actividad en un estudio aleatorizado fase II en 312 pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario con metástasis óseas asintomáticos o con síntomas moderados. Los pacientes fueron randomizados a recibir ZD 4054 en monoterapia a dos dosis diferentes (15 mg o 10 mg) vs placebo. No hubo aumento del tiempo hasta la progresión en

el brazo del ZD 4054, pero en un análisis exploratorio se objetivó un aumento de la supervivencia global para el grupo tratado con zibotentan: 23.5, 24.5, 17.3 meses para el grupo de ZD4054 a 15 mg, ZD4054 a 10 mg y placebo, respectivamente (39).

A raíz de estos resultados hay en marcha un estudio fase III multicéntrico (ENTHUSE M1C) que tienen como objetivo primario la supervivencia global y que compara zibotentan a dosis de 10 mg combinado con docetaxel vs placebo en pacientes con CPRC metastático asintomáticos (NCT 00617669).

5. INHIBIDORES DE PROTEINAS ANTIAPOPTÓTICAS

Oblimersen

Bcl-2 es una proteína antiapoptótica altamente expresada en tejidos AIPC (40). Mediante oligonucleótidos antisentido se puede conseguir down-regulation de Bcl-2 que conlleva un aumento de la citotoxicidad de docetaxel en líneas celulares de próstata in vitro e in vivo (41) (42).

Oblimersen es un oligonucleótido antisentido frente a Bcl-2.

- En un estudio fase II la combinación Oblimersen-Docetaxel obtuvo la misma tasa de R que históricamente había alcanzado docetaxel en monoterapia (43).
- Un segundo estudio fase II randomizado de Docetaxel con o sin Oblimersen consiguió tasa similar de R PSA y R tumorales en ambos brazos con una mayor toxicidad para la combinación (44). A raíz de estos datos, no se ha seguido investigando el fármaco.

OGX-011

Clusterina. Es una proteína del grupo de las chaperonas que promueve la supervivencia celular y se ha identificado como posible diana terapéutica en CPRC.

OGX-011 (Custirsén) es un oligonucleótido antisentido que inhibe la producción de clusterina y favorece la apoptosis inducida por la quimioterapia. Por otra parte, estudios in vitro demuestran que clusterina aumenta la quimiosensibilización a docetaxel incluso en líneas resistentes al fármaco (45).

- En un estudio fase II randomizado reciente, 82 pacientes sin QT previa fueron aleatorizados a docetaxel-prednisona con o sin OGX-011. El brazo de la combinación consiguió una tasa de respuestas de PSA >50% en 58% pacientes, un mayor tiempo a la progresión y la supervivencia global conseguida para el brazo experimental fue de 23.4 meses frente a 16.9 meses HR 0.61, p=0.06) a pesar de una tasa similar de R PSA y R tumorales. La tolerancia fue globalmente buena, aunque el brazo de OGX experimentó mayor incidencia de escalofríos, fiebre y elevación de creatinina (46) (47).
- Con estos datos tan prometedores se ha puesto en marcha un estudio fase III multicéntrico en primera línea de CPRC que compara docetaxel-prednisona vs docetaxel-prednisona/OGX-011 con supervivencia global como objetivo prima-

rio. También se está evaluando en otro estudio fase III el papel de este fármaco combinado con retratamiento con docetaxel en segunda línea de CPHR.

AT-101 es un inhibidor de Bcl-2 y de otras proteínas antiapoptóticas (Bcl-xl, Mcl-1 y Bcl-w).

- Un estudio fase I/II demostró actividad preliminar en monoterapia en CPRC en progresión (49).
- Dos estudios fase I/II han investigado la combinación de este fármaco con Docetaxel-Prednisona en CPRC, obteniendo R PSA 50% en 67% de pacientes sin QT previa y RP RECIST en 42%, sin embargo la tasa de R fue más baja en pretratados con docetaxel. En ambos estudios la tolerancia fue buena (50) (51).
- Un estudio fase II randomizado de DP con o sin AT-101 de 220 pacientes completó su reclutamiento recientemente (NCT00571675) y estamos pendientes de resultados (48).

6. AGENTES INMUNOLÓGICOS

Distintas formas de inmunoterapia han sido evaluadas en CPRC.

GVAX Prostate GVAX es una vacuna del grupo de células tumorales compuesta de dos líneas celulares alogénicas de cáncer de próstata (PC3 y LNCaP) modificadas genéticamente mediante transfección adenoviral con capacidad para secretar GM-CSF e irradiadas para impedir posteriores divisiones celulares. La ventaja es que estas vacunas pueden fabricarse en grandes cantidades y así podemos atacar varios antígenos tumorales simultáneamente.

Dos estudios fase II en pacientes asintomáticos con CPRC revelaron prometedores efectos antitumorales con una supervivencia global entre 20-29 meses según la dosis administrada y con una toxicidad manejable (52).

Sin embargo, se han comunicado resultados desalentadores de dos estudios Fase III (VITAL-1 y VITAL-2).

- VITAL-1: 626 pacientes con CPRC asintomáticos sin QT previa aleatorizados a G-VAX o docetaxel-prednisona (DP). En el análisis interino se concluyó que el estudio tenía insuficiente poder estadístico para alcanzar el objetivo primario (OS) y se cerró prematuramente (53).
- VITAL-2: 600 pacientes con CPHR sintomáticos randomizados a DP vs GVAX/docetaxel. Se observó un aparente incremento de mortalidad en la rama experimental que no parecía asociado a toxicidad en el brazo de inmunoterapia (54).

No se ha continuado investigando esta vacuna a pesar de que podría demostrarse un efecto tardío de la inmunoterapia con mayor seguimiento.

7. OTROS AGENTES

DN-101 es una formulación oral de calcitriol (análogo de vitamina D) a dosis altas con

efecto antiproliferativo demostrado en líneas celulares de cáncer de próstata in vitro. Tras los resultados previos de eficacia de un estudio fase II de docetaxel-calcitriol se llevó a cabo un estudio fase II randomizado de 250 pacientes que recibían docetaxel combinado o no con DN-101(ASCENT); resultados: tasa de respuestas PSA 63 vs 52%, $p=0.07$, SLR 13.4 vs 11.9 m, $P=0.13$ y supervivencia global 24.5 vs 16.4 m, HR 0.67 $p=0.04$ (55).

No se observó toxicidad adicional asociada a DN-101 por lo que se inició un estudio fase III (ASCENT-2) que se cerró prematuramente tras el primer análisis interino donde la supervivencia fue inferior para el brazo de calcitriol (56), abandonándose la investigación del fármaco.

Dietilestilbestrol es un estrógeno sintético no esteroideo utilizado como segunda línea hormonal en cáncer de próstata. En un pequeño estudio fase II se evaluó la combinación de ésta fármaco con docetaxel y un 21% pacientes desarrollaron trombosis venosa profunda a pesar de la profilaxis anticoagulante.

Celecoxib combinado con docetaxel y estramustina fué evaluado en un estudio fase II español, la conclusión es que la combinación es activa pero no añade beneficio al tratamiento con docetaxel (57).

8. RADIOFARMACOS

Se trata de tratamientos útiles en la paliación del dolor secundario a la afectación ósea multifocal y refractario a terapias habituales.

Samario 153 (Lexidronam) es un emisor gamma y beta con una vida media de 2 días. Un estudio fase II evalúa el papel de la combinación de Sm 153 y docetaxel como consolidación de respuesta en pacientes CPRC con metástasis óseas tras cuatro ciclos iniciales de DE, con una tasa de respuesta 50% PSA 77%, tasa de control de dolor 69%, incluso en caso de progresión de PSA, OS 29 m, con un patrón favorable de tolerancia (sólo leve toxicidad hematológica) y con posibilidad de administración de una segunda línea posterior sin toxicidad inesperada (58).

CONCLUSIONES

A pesar de los buenos resultados con la terapia de deprivación hormonal, la mayoría de pacientes con cáncer de próstata evolucionarán hacia una situación de resistencia a la castración en la que la quimioterapia será necesaria.

Distintos estudios fase II han evaluado la combinación de docetaxel con múltiples agentes con la idea de mejorar la eficacia del tto en monoterapia, manteniendo un buen perfil de tolerancia. A pesar de los resultados prometedores de varios de estos estudios, se han completado estudios fase III de combinación de docetaxel con fármacos con diferentes mecanismos de acción, incluyendo el bloqueo de VEGF (Bevacizumab, Aflibercept), inhibición de Src (Dasa-

tinib), inhibición de ET-A (Atrasentan, Zibotentan), inhibición de proteínas antiapoptóticas, inmunoterapia, radiofármacos.

Hasta la fecha ningún estudio fase III de combinación en primera línea ha conseguido mejorar la supervivencia global comparado con el tratamiento estándar de docetaxel. Si bien estamos pendientes aún de resultados de varios de estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 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.
- 2 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustina compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
- 3 Berthold DR, Pond GR, 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 Caffo O, Sava T, Compjog E et al. Docetaxel, with or without estramustina phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int* 2008; 102:1080–5.
- 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; 26: 5261–8.
- 6 Fizazi K, Le MA, Hudes G et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 994–1000.
- 7 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; 112: 521–6.
- 8 De Jager RL, Roman L, Lopatkin N et al. Results of a phase II study of picoplatin with docetaxel and prednisone in first-line treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 268s (Abstr 5140).
- 9 Chatta GS, Feinstein TM, Appleman LJ et al. Oxaliplatin and docetaxel in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients treated with up to two prior chemotherapeutic regimens: updated results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 286s (Abstr 5148).
- 10 Ferrero JM, Chamorey E, Oudard S et al. Phase II trial evaluating a docetaxel- capecitabina combination as treatment for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 738–5.
- 11 Salzberg M, Rochlitz C, Morant R et al. An open-label, noncomparative phase II trial to evaluate the efficacy and safety of docetaxel in combination with gefitinib in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Onkologie* 2007; 30: 355–60.
- 12 Gross M, Higano C, Pantuck A et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 142.
- 13 Horti J, Widmark A, Stenzl A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel/prednisolone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24: 175–180.
- 14 Mathew P, Thall PF, Bucana CD et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibition and chemotherapy for castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5816–24.
- 15 Cetnar JP, Rosen MA, Vaughn DJ et al. Phase II study of sorafenib and docetaxel in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): (Abstr e16055).
- 16 Guerin O, Formento P, Lo Nigro C et al. Supra-additive antitumor effect of sunitinib malate (SU11248, Sutent) combined with docetaxel. A new therapeutic perspective in hormone refractory prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 51–7.
- 17 Michaelson MD, Regan MM, Oh WK, et al. Phase II of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:913–20.
- 18 Zurita AJ, Liu G, Hutson T et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients (pts) with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 275s (Abstr 5166).
- 19 Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21:319–24.
- 20 Koreckij T, Nguyen H, Brown LG et al. Dasatinib inhibits the growth of prostate cancer in bone and provides additional protection from osteolysis. *Br J Cancer* 2009; 101: 263–8.
- 21 Araujo J, Armstrong AJ, Braud EL et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: a phase I/II study (CA180086). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 249s (Abstr 5061).
- 22 Yu EY, Wilding G, Posadas E, et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (23):OF1-8.
- 23 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. *J Clin Oncol* 2003; 22 (Suppl): 393 (Abstr 1578).
- 24 Di Lorenzo G, Figg W, Fossa S, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54:1089–96.
- 25 W. K. Kelly, S. Halabi, M. A. Carducci et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010. Abstr # 4511.
- 26 Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2532–9.
- 27 Ning YM, Arlen PM, Gulley JL et al. Phase II trial of thalidomide, bevacizumab, and docetaxel in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 250s (Abstr 5000).
- 28 Petrylak DP, Resto-Garcés K, Tibyan M et al. A phase I open-label study using lenalidomide and docetaxel in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 272s (Abstr 5156).

- ²⁹ Pili R, Rosenthal M. AS1404-203 study group investigators. Addition of DMXAA (ASA404) to docetaxel in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRMPC): update from a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl): 251s (Abstr 5007).
- ³⁰ Chiao JW, Moonga BS, Yang YM et al. Endothelin-1 from prostate cancer cells is enhanced by bone contact which blocks osteoclastic bone resorption. *Br J Cancer* 2000; 83: 360–5.
- ³¹ Akhavan A, McHugh KH, Guruli G et al. Endothelin receptor A blockade enhances taxane effects in prostate cancer. *Neoplasia* 2006; 8: 725–32.
- ³² Banerjee S, Hussain M, Wang Z et al. In vitro and in vivo molecular evidence for better therapeutic efficacy of ABT-627 and taxotere combination in prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 3818–26.
- ³³ Carducci, MA, Nelson, JB, Bowling, MK, et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2171.
- ³⁴ Zonnenberg, BA, Groenewegen G, Janus, TJ, et al. Phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of atrasentan: an endothelin receptor antagonist for refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2965.
- ³⁵ Carducci, MA, Padley, RJ, Breul, J, et al. Effect of Endothelin-A Receptor Blockade with Atrasentan on Tumor Progression in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Randomized, Phase II, Placebo-controlled Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:679.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ Armstrong AJ, Creel P, Turnbull J et al. A phase I-II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6270–6.
- ³⁹ 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* 2009; 55: 1112–23.
- ⁴⁰ McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940–4.
- ⁴¹ Gleave ME, Miayake H, Goldie J et al. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology* 1999; 54: 36–46.
- ⁴² Leonetti C, Biroccio A, D'Angelo C et al. Therapeutic integration of c-myc and bcl-2 antisense molecules with docetaxel in a preclinical model of hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2007; 67: 1475–85.
- ⁴³ 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: 3854–61.
- ⁴⁴ Sternberg CN, Dumez H, Van PH 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; 20:1264–1269
- ⁴⁵ Sowers RD, Hadaschik BA, So AI et al. Clusterin knockdown using the antisense oligonucleotide OGX-011 re-sensitizes docetaxel-refractory prostate cancer PC-3 cells to chemotherapy. *BJU Int* 2008; 102: 389–97.
- ⁴⁶ Chi KN, Hotte SJ, Yu E, et al. A randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel and prednisone or docetaxel and prednisone alone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2007; 25 [abstract 5069].
- ⁴⁷ Chi KN, Hotte SJ, Yu EY et al. Mature results of a randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel/prednisone versus docetaxel/prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 238s (Abstr 5012).
- ⁴⁸ Saad F, Hotte SJ, North SA, et al. A phase II randomized study of custirsen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer (HRPC) who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008. Abstr # 5002.
- ⁴⁹ Liu G, Kelly WK, Wilding G et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of single-agent AT-101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3172–6.
- ⁵⁰ MacVicar GR, Greco A, Reeves J et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of AT-101 in combination with docetaxel (D) and prednisone (P) in men with castrate-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl):249s (Abstr 5062).
- ⁵¹ Polesz B, Reeves J, McNulty W et al. Preliminary report of an open-label, multicenter, phase I/II study of AT-101 in combination with docetaxel (D) and prednisone (P) in men with docetaxel refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 270s (Abstr 5145).
- ⁵² Corman J, Small E, Smith D, et al. Immunotherapy with GVAX1 vaccine for prostate cancer improves predicted survival in metastatic hormone refractory prostate cancer: results from two phase 2 studies. *Proceedings from the American Urological Association Annual Meeting. Atlanta, Georgia. 2006 [abstr # 976].*
- ⁵³ Higano C, Saad F, Somer B et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol Genitourinary Cancers Symposium* 2009: (Abstr LBA150).
- ⁵⁴ Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III study of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CPRC). *Genitourinary Cancers Symposium. ASCO 2009 [abstr # 7].*
- ⁵⁵ Beer TM, Eilers KM, Garzotto M et al. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:123–8.
- ⁵⁶ Beer TM, Ryan CW, Venner PM et al. Double-blinded randomized study of highdose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007; 25: 669–74.
- ⁵⁷ Carles J, Font A, Mellado B et al. Weekly administration of docetaxel in combination with estramustine and Celecoxib in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer: final results from a phase II study. *British Journal of Cancer* 2007; 97: 1206–10.
- ⁵⁸ Fizazi K, Beuzeboc P, Lombroso J et al. Phase II Trial of Consolidation Docetaxel and Samarium-153 in Patients With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2429–35.

RESÚMENES DE PONENCIAS



PAPEL PRESENTE Y FUTURO DE CABAZITAXEL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Dr. Andrés García Palomo. *Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de León.*

A pesar de un correcto tratamiento locorregional y dependiendo de algunos factores pronósticos conocidos, un 20-40% de pacientes con cáncer de próstata locorregional experimentan fracaso bioquímico en algún momento de la evolución. De ellos un 30-70% desarrollarán enfermedad metastásica, a los que hay que añadir un grupo nada desdeñable de enfermos con afectación metastásica de debut¹. Parar ellos, la terapia de privación androgénica es el tratamiento estándar, la cual invariablemente fracasará cuando la enfermedad se convierta en hormono-resistente (CPHR). En 1996, Ian Tannock demuestra que la combinación de mitoxantrone y prednisona reduce el PSA, alivia el dolor asociado a la enfermedad y mejora la calidad de vida de éste grupo de enfermos, convirtiéndose en el primer estándar de esta fase de la enfermedad². Diez años después, Daniel P. Petrylak y el propio Ian Tannock demuestran que docetaxel asociado a estramustina o prednisona, respectivamente aumenta la supervivencia del paciente afectado de un CPHR, reemplazando a mitoxantrone que queda como una de las opciones para tratar pacientes susceptibles de una segunda línea.

DESARROLLO CLINICO DE CABAZITAXEL

Es conocido que la actividad de los taxanos está limitada por su alta afinidad hacia la P-gp, una glicoproteína de membrana de 170kD codificada por el gen MDR1, que limita los niveles de estos fármacos en el interior de la célula. Cabazitaxel (XRP6258, TXD258, RPR116258A, JeftanaTM de Sanofi-Aventis) es un taxano semisintético con una baja afinidad por la P-gp y que en modelos preclínicos es activo tanto en tumores sensibles a docetaxel, como en resistentes a éste. Se administra por vía intravenosa en una hora de infusión, siendo el 80% de la droga eliminada en 2 semanas a través de circulación enterohepática usando el sistema del citocromo CYP450³.

En su desarrollo clínico contamos con un fase I que incluyó 25 pacientes con tumores sólidos avanzados⁴, en donde la TDL fue la neutropenia cuando se alcanza el nivel de dosis de 25 mg/m². No hay fases II con el agente en CPHR, aunque si en cáncer de mama avanzado.

ESTUDIO TROPIC⁵

El estudio TROPIC es un fase III abierto, multicéntrico (146 centros), internacional (26 países) y prospectivo que incluyó 755 pacientes con CPHR que habían progresado durante (30%) o después de al menos un régimen con docetaxel, independientemente de si la progresión era medible (criterios RECIST) o no (progresión PSA) y que aún mantenían un ECOG entre 0 y 2. El estudio asignó aleatoriamente 378 pacientes a cabazitaxel (25 mg/m²) y 377 a mitoxantrone (12 mg/m²), ambos intravenosos cada 21 días hasta 10 ciclos. Todos recibían además prednisona (5 mg cada 12 horas vía oral) y un método de castración (médica con análogos o quirúrgica). Estuvieron permitidos los bisfosfonatos si antes de la aleatorización ya los recibían y los factores estimulantes de colonias tras un primer episodio de neutropenia grave o neutropenia febril.

El objetivo primario del estudio fue la SG. Cabazitaxel demostró que reducía el riesgo de muerte un 30% frente a mitoxantrone (HR: 0,70, 95%CI: 0.59 a 0.83; SG 15,1 vs 12,7 meses – $p < .0001$). Además mejoró la SLP (2,8 vs 1,4 meses; $p < .0001$), las tasas de respuesta RECIST (14,4 vs 4,4%; $p = 0.0005$), la respuesta PSA 839,2 vs 17,8%; $p = 0.0002$), pero no los efectos sobre el control del dolor que fueron semejante en ambos brazos.

La toxicidad mas común fue la neutropenia, claramente mayor con cabazitaxel (82% vs 58% de mitoxantrone experimentan neutropenia G3-4), lo que generó un 8% de neutropenias febriles (1% en el brazo de mitoxantrone). Otras relevantes fueron la diarrea (47% vs 11% de mitoxantrone –todos los grados-) y la neuropatía, mayor para cabazitaxel, pero leve en todos los casos.

La mediana de número de ciclos administrados fue de 6 para cabazitaxel y 4 con mitoxantrone, siendo la progresión la causa mas frecuente de fracaso del tratamiento. La mayoría de los fallecimientos se produjeron por progresión de la enfermedad, pero un 1% (3 pacientes) en el brazo de mitoxantrone y un 5% (18 pacientes) en cabazitaxel fallecieron por eventos tóxicos, siendo la causa mas frecuente en ambos casos la neutropenia febril (1 caso con mitoxantrone y 7 con cabazitaxel), aunque hay que destacar cinco fallecimientos en el grupo experimental por insuficiencia cardíaca.

CONSIDERACIONES

En Junio de 2010, cabazitaxel fue aprobado por la FDA en combinación con prednisona para el tratamiento del CPHR previamente tratado con docetaxel en base a los resultados del estudio TROPIC. A primeros de este año, el CHMP de la EMA adopta una opinión positiva hacia el agente para la Unión Europea que está pendiente de ratificación por la Comisión Europea. En España se ha abierto recientemente su uso mediante un programa de acceso expandido. Sin embargo, algunos aspectos aún están en el aire. La innegable alta incidencia de neutropenia febril pone en evidencia la necesidad de adoptar estrategias tendentes a la reducción de ese evento secundario. Aunque la recomendación general es el uso de profilaxis primaria o secundaria con G-CSF, muchos investigadores abogan por una reducción inicial de la dosis⁶ a 20 mg/m² tal y cómo señala el único fase I realizado con el. Está en marcha un fase III comparando ambas dosis en el mismo marco que el estudio TROPIC. Otro problema observado con cabazitaxel es la preocupante incidencia de muertes tóxicas por eventos cardíacos y que parecen relacionados con un posible efecto del fármaco sobre la repolarización.

Cabazitaxel se ha convertido en el primer agente que prolonga la supervivencia del CPHR tras fracaso a docetaxel. Sin embargo, su desarrollo clínico no ha hecho nada mas que comenzar. A la pléyade de estudios planeados en primera línea, bien en monoterapia o incluso en combinación con mitoxantrone, así como en otros tumores sólidos, se añade la información que aportará el uso en condiciones de práctica clínica, y que definirán aspectos tan importantes como cuando iniciarlo, en qué pacientes, cuál es el papel del mismo en función de la carga de tratamiento y de la respuesta a docetaxel, su posición con respecto a abiraterone, el otro

agente que ha demostrado ventajas en la supervivencia en el mismo grupo de pacientes, y su relación coste-efectividad. La evidente significación estadística del estudio TROPIC con un HR impresionante para una segunda línea, debe llevar aparejado una razonable significación clínica de los resultados, sin la cuál el futuro del agente quedaría en entredicho.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Antonarakis ES, Trock BJ, Feng Z, et al. The natural history of metastático progression in men with PSA-recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: 25-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl):abstract 5008.
- ² Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormoneresistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756-64.
- ³ Wilkes G. Cabazitaxel, a taxane for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2010; 24(10 Suppl):46-8.
- ⁴ Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):723-30.
- ⁵ De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
- ⁶ Shigeta K, Miura Y, Naito Y, Takano T. Cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer. *Lancet.* 2011;377(9760):121; author reply 122-3.



PAPEL DE LOS BISFOSFONATOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Dra. María López García. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

Las metástasis óseas están presentes en el 80% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico y pueden alterar la integridad del hueso, favoreciendo complicaciones relacionadas como fracturas patológicas, compresión medular o dolor (1).

Los bisfosfonatos son inhibidores de la resorción ósea mediada por osteoclastos que han demostrado eficacia en el tratamiento y prevención de complicaciones de las lesiones óseas en múltiples tumores, incluyendo el cáncer de mama, el cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR) y el mieloma múltiple (2).

Algunos bisfosfonatos, han demostrado efectos antitumorales e incluso sinergia antitumoral en modelos animales y en estudios in Vitro (3, 4).

Aunque hay estudios con clodronato y pamidronato, el ácido zoledrónico es el único que tiene la indicación aprobada para el tratamiento de metástasis óseas secundarias a CPHR (5).

En un estudio fase III randomizado que comparaba ácido zoledrónico con placebo, el ácido zoledrónico mostró una reducción del número de eventos óseos en el análisis a los 24 meses en comparación con placebo. Con una N= 643, el ácido zoledrónico a dosis de 4mg redujo de forma significativa el número de eventos óseos ($p=0.028$) y la tasa de morbilidad ósea ($p=0.005$). Redujo el riesgo relativo de eventos óseos un 36% ($p=0.002$) y retrasó el tiempo al primer evento óseo más de 5 meses ($p=0.009$) (6, 7, 8). Los eventos óseos se definían como fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de cirugía sobre un hueso o radioterapia o necesidad de cambio en la línea de tratamiento oncológico por aumento del dolor óseo.

Actualmente, el uso de ácido zoledrónico a dosis de 4mg cada 3-4 semanas forma parte del estándar de tratamiento de pacientes con CPHR con metástasis óseas, con grado de recomendación 1 en las guías NCCN junto con el denosumab (9).

Por otra parte, además del papel en la prevención de aparición de eventos óseos, empieza a aparecer evidencia que sugiere que el ácido zoledrónico puede tener otros beneficios incluyendo retraso en la progresión de enfermedad e incluso una tendencia a la mejoría en la supervivencia (2, 6). En el fase III frente a placebo, aunque no estaba diseñado y no tenía poder estadístico para detectar diferencias en supervivencia o en progresión de enfermedad ósea, los pacientes que recibieron ácido zoledrónico tuvieron una mayor supervivencia, aunque no estadísticamente significativa, con una mediana de supervivencia global de 546 días frente a los 469 días de los pacientes en el brazo de placebo ($p=0.103$).

Otro escenario en el que se están realizando estudios con ácido zoledrónico es en el de pacientes con cáncer de próstata enfermedad avanzada pero sin metástasis óseas en tratamiento con bloqueo hormonal. Es bien conocido que los análogos LHRH producen una disminución de la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de osteoporosis. Varios estudios demuestran que los bisfosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico) aumentan la densidad mineral ósea en columna y cadera frente a placebo en pacientes con análogos LHRH (10, 11, 12). No está bien definida la secuencia de tratamiento y la duración del mismo. Por ahora la utilización de bisfosfonatos en esta indicación, debe hacer se en el contexto de ensayos clínicos.

Con respecto al perfil de seguridad, el efecto secundario más frecuente, es la aparición, sobre todo tras la primera infusión de una reacción pseudogripal que habitualmente se puede manejar con paracetamol. Es importante monitorizar la función renal durante el periodo de tratamiento con ácido zoledrónico puesto que en caso de insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis del fármaco al aclaramiento. También puede producir hipocalcemia (6%) por lo que se recomienda el uso de suplementos de calcio durante el tratamiento (13).

La osteonecrosis de mandíbula es otro efecto secundario descrito que se presenta en un 1-2% de los pacientes y para prevenirla, se recomienda un examen dental previo al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo, mantener una higiene dental apropiada y evitar manipulación dental mientras dure el tratamiento (14).

REFERENCIAS:

- ¹ Pentyla SN, Lee J, Hsieh K, Waltzer WC, Trocchia A, Musacchia L, et al. Prostate cancer: a comprehensive review. *Med Oncol* 2000;17:85-105.
- ² Saad F, *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 183- 92.
- ³ Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9(Suppl. 4):3-13.
- ⁴ Brubaker KD, Brown LG, Vessella RL, Corey E. Administration of zoledronic acid enhances the effects of docetaxel on growth of prostate cancer in the bone environment. *BMC Cancer* 2006; 6:15-23.
- ⁵ Novartis Pharmaceuticals Corporation. Zometa_ (zoledrónico acid) injection [package insert]. East Hanover, NJ, 2005.
- ⁶ Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyan, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jeferson J. Vinholes, J. Allen Goas, Bee Chen. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma *JNCI J Natl Cancer Inst* (2002) 94(19): 1458-68 doi:10.1093/jnci/94.19.1458.
- ⁷ 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.
- ⁸ Saad F, Gleason D, Murray R, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in men with advanced prostate cancer and bone metastases. Presented at: XIXth Congress of the European Association of Urology, 24-7 March 2004, Vienna, Austria. Poster 615 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- ⁹ M. Dror Michaelson, Donald S. Kaufman, Hang Lee, Francis J. McGovern, Philip W Kantoff, Mary Anne Fallon, Joel S. Finkelstein, Matthew R. Smith. Randomized Controlled Trial of Annual Zoledronic Acid to Prevent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist-Induced Bone Loss in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, Vol 25, No 9 (March 20), 2007: pp. 1038-42.
- ¹¹ Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:948-55, 2001.
- ¹² Casey Richard ; Gesztesi Zsuzsanna ; Rochford Joseph ; CMX Research Inc., Oakville, Ontario, Canada. Long term zoledronic acid during androgen blockade for prostate cancer. *Can J Urol*. 2010 Jun; 17(3):5170-7.
- ¹³ Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004;9(Suppl. 4):28-37.
- ¹⁴ Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients – May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62:148-52.

DENOSUMAB EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: ACTUALIZACIÓN 2011

Dra. Begoña Mellado González. *Servicio de Oncología Médica. H. Clinic i Provincial. Barcelona.*

Denosumab es un anti-cuerpo monoclonal totalmente humano dirigido frente al ligando del activador del receptor nuclear-kappa B (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL), aprobado por la Food and Drug Administration en la prevención de los eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos¹.

En cáncer de próstata este anticuerpo es un avance altamente relevante dada la trascendencia de la enfermedad metastásica ósea en estos pacientes y su mecanismo de acción novedoso, el bloqueo de RANKL, que puede aportar una alta eficacia².

El hueso es el principal lugar de metástasis y morbilidad en cáncer de próstata. Además, la aparición de eventos óseos se ha asociado a un peor pronóstico de los pacientes³. La activación de la vía de RANK/RANK-L es importante en su patogénesis y progresión de las metástasis óseas. El depósito de calcio en el hueso producida por los osteoblastos produce hipocalcemia que, a su vez, induce aumento de la hormona paratiroidea (PTH). PTH induce la expresión de RANKL en las células estromales de la médula ósea y en los osteoblastos. La activación de la señal de RANK induce la diferenciación y activación de los osteoclastos que degradarán la matriz ósea. A su vez, las células tumorales inducen la activación de los osteoclastos, En ese proceso se liberarán factores de crecimiento que estimularán la proliferación de las células tumorales en hueso estableciendo, así, un círculo vicioso de destrucción ósea y proliferación de células tumorales, que tiene como consecuencia la progresión de las metástasis. Este proceso está inhibido por osteoprotegerina (OPG). En metástasis, existiría una deregulación de la vía de RANK/RANKL/OPG².

Denosumab se une con elevada especificidad y afinidad a RANKL, impidiendo así su unión a RANK, lo que tiene como consecuencia la inhibición de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos. Se ha propuesto, a su vez, un efecto antitumoral de la inhibición de RANK al romper el círculo vicioso de destrucción ósea-proliferación celular, que ha sido observado en modelos preclínicos⁴.

En ensayos fase II de en pacientes con tratamiento previo con bisfosfonatos, se observó que denosumab disminuía los marcadores de reabsorción ósea⁵. La eficacia de denosumab en la prevención de eventos esqueléticos en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración ha sido demostrado en un ensayo fase 3 aleatorizado (NCT00321620) frente zoledronato, donde denosumab mostró superioridad⁶. En este estudio, pacientes sin tratamiento previo con bisfosfonatos se aleatorizaron (1:1) a recibir 120 mg de denosumab subcutáneo más placebo endovenoso (N=950) frente a ácido zoledrónico, 4 mg endovenoso, más placebo subcutáneo (N=951), cada 4 semanas. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no-inferioridad del denosumab frente al ácido zoledrónico en la prevención de eventos esqueléticos. Objetivo se-

cundario fue demostrar su superioridad. Denosumab retrasó de forma significativa la aparición del primer evento óseo. La mediana de tiempo al primer evento esquelético fue de 20.7 meses (95% CI 18.8–24.9) con denosumab frente 17.1 meses (15.0–19.4) con ácido zoledrónico (hazard ratio 0.82, 95% CI 0.71–0.95; $p=0.0002$ para no inferioridad y $p=0.008$ para superioridad). El porcentaje y gravedad de los efectos secundarios fue similar en ambos grupos. A destacar la hipocalcemia que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con denosumab (13%) que los que recibieron ácido zoledrónico (6%, $p<0.0001$) y la osteonecrosis, que se presentó en el 2% y 1%, $p=0.09$, respectivamente. La mayoría de los casos de osteonecrosis se relacionaron en ambos grupos con el antecedente extracciones dentarias, implantes, mala higiene bucal y la administración de quimioterapia. Reacciones infusionales se presentaron en el 8% de los pacientes tratados con denosumab y en el 18% con zoledronato. El deterioro de la función renal se presentó en ambos grupo de forma similar (15-16%).

En definitiva, la introducción de denosumab en la práctica clínica representará un avance importante en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico refractario al tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm234346.htm>
- ² Lee RJ, Saylor PJ, and Smith MR. Contemporary Therapeutic Approaches Targeting Bone Complications in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2010 1; 8(1): 29–36.
- ³ Nørgaard M, Østergaard Jensen A, Jacobsen B, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT, Skeletal Related Events, Bone Metastasis and Survival of Prostate Cancer: A Population Based Cohort Study in Denmark (1999 to 2007) *J Urol*. 2010;184(1):162-7.
- ⁴ Ignatoski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, Lui A, Dougall W, Daignault S, Yao Z, Zhang J, Day ML, Sargent EE, Keller ET. RANKL inhibition is an effective adjuvant for docetaxel in a prostate cancer bone metastases model. *Prostate*. 2008 1;68(8):820-9.
- ⁵ Body JJ, Lipton A, Gralow J, Steger GG, Gao G, Yeh H, Fizazi K. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):440.
- ⁶ Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. 7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C.

CÁNCER DE VEJIGA

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA

Dr. Albert Font Pous. Servicio de Oncología Médica. Hospital Germans Trias i Pujol (ICO), Badalona. Barcelona

El tratamiento estándar del carcinoma vesical infiltrante localizado es la cistoprostatectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes tratados con cirugía fallecerán por progresión tumoral durante los 3 años siguientes al diagnóstico. El estadio patológico es un factor pronóstico fundamental, así en los pacientes con enfermedad limitada (pT0-3aN0M0) la supervivencia a 5 años es superior al 70%, por el contrario, en los casos con afectación extravesical (pT3b-4N0M0) o invasión de los ganglios regionales, la supervivencia es únicamente del 47% y el 31%, respectivamente (1).

Diversos estudios han analizado el papel de la quimioterapia previa a la cistectomía en pacientes con carcinoma vesical infiltrante con extensión loco-regional (T2-T4aN0M0). Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son reducir el tamaño del tumor facilitando la resección quirúrgica completa y erradicar la presencia de micrometástasis a distancia, mejorando así la supervivencia de los pacientes.

En la tabla 1 se describen los estudios prospectivos aleatorizados en los que se ha analizado la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de vejiga loco-regional.

Tabla 1- Estudios aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante.

Estudio	No p	Régimen de quimioterapia	Tratamiento local	Supervivencia (cist vs neoady)
Nordic I	325	CA	RT 20 Gy + cist	SG 5 años 51% vs 58% (p=0.1)
Nordic II	317	CM	Cist	SG 5 años 46% vs 53% (p=0.24)
MRC/EORTC	976	CMV	Cist/RT	SG 7 años 47% vs 53% (p=0.04)
SWOG 8710	317	M-VAC	Cist	SG 5 años 43% vs 57% (p=0.06)
Abol-Enein	196	CaMV	Cist	SLE 5 años 42% vs 62% (p=0.013)

CA: cisplatino, adriamicina; CM: cisplatino, metotrexato; CMV: cisplatino, metotrexato, vinblastina; M-VAC: cisplatino, metotrexato, vinblastina, doxorubicina; CaMV: carboplatino, metotrexato, vinblastina; RT: radioterapia; Cist: cistectomía; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Dos de estos estudios han demostrado un beneficio de la quimioterapia neoadyuvante respecto a los pacientes tratados con un tratamiento local exclusivamente. En el estudio del MRC/EORTC, en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante con el esquema CMV se obtuvo un 32% de respuestas completas patológicas (RCp), con un incremento en la supervi-

vencia mediana (44 vs 37.5 meses) y un beneficio significativo del 6% en la supervivencia a 7 años respecto a los pacientes tratados con cistectomía y/o radioterapia exclusivamente (2-3).

En el estudio del SWOG 8710, 317 pacientes con carcinoma de vejiga estadio cT2-4a, N0M0 fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos de M-VAC seguido de cistectomía o cistectomía sola. En los pacientes tratados con quimioterapia se demostró un beneficio en la supervivencia mediana (77 meses vs 46 meses) y en la supervivencia a 5 años (57% vs 43%, $p=0.06$). En un 38% de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante se evidenció una RCp comparado con un 15% de los pacientes tratados con cistectomía. En los pacientes con RCp la supervivencia a 5 años fue del 85% significativamente superior a la de los pacientes con tumor residual en la pieza de cistectomía (4).

Un análisis retrospectivo del estudio SWOG8710 demuestra que la administración de quimioterapia preoperatoria (HR:1.39, $p=0.06$), la resección quirúrgica completa (HR:2.88, $p<0.001$), y la linfadenectomía extensa (> 10 ganglios resecaados) (HR:2.38, $p<0.001$) son los factores más determinantes en la supervivencia (5). El pronóstico fue especialmente desfavorable en pacientes con márgenes de resección afectos o en los que no se practicó la cistectomía (tabla 2).

Tabla 2: Supervivencia en el estudio SWOG 8710 según calidad de la cirugía y administración de quimioterapia neoadyuvante

No p	QT neoadyuvante	Cistectomía radical (MR -)	Linfadenectomía extensa (> 10 gl)	Superv a 5 años
66	SI	SI	SI	81%
60	NO	SI	SI	66%
49	SI	SI	NO	55%
44	NO	SI	NO	39%
25	-	MR +	-	0%
39	-	No cistectomía	-	11%

MR-: Márgenes de resección libres de neoplasia MR+: Afectación tumoral márgenes resección

Dos meta-análisis parecen confirmar el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante, con un incremento en la supervivencia a 5 años de entre el 5% y el 6.5% y una reducción en el riesgo de muerte del 13% en los pacientes tratados con combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino (6,7).

A pesar de los resultados de estos estudios, existe una distancia clara entre la evidencia y la práctica clínica habitual. En un análisis del National Cancer Database, llevado a cabo en 7161 pacientes con cáncer de vejiga estadio III diagnosticados entre 1998 y 2003, un 10.4% de pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y únicamente un 1.2% fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante (8). En un análisis más reciente, se observó en el periodo 2003-7 un incremento del 6% al 13% en el porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (9). El escaso uso del tratamiento neoadyuvante puede deberse a varias razones, como son el impacto negativo que puede tener el retraso en

la realización de la cistectomía en los tumores refractarios a la quimioterapia. En este sentido, diversos estudios indican que el retraso superior a 12 semanas en la práctica de la cistectomía desde el diagnóstico, determina un estadio patológico más avanzado y un peor pronóstico (10,11). Sin embargo, en el estudio del SWOG (4), el porcentaje de pacientes en los que se les practicó la cistectomía radical fue similar en los tratados con quimioterapia neoadyuvante que en los que se realizó cirugía de entrada (82% y 81%, respectivamente) con un mayor porcentaje de RCp en los pacientes tratados con quimioterapia. Asimismo, se ha sugerido que la administración de quimioterapia preoperatoria puede aumentar la morbi-mortalidad postoperatoria, aunque tanto en el estudio del MRC/EORTC (2,3) como en el del SWOG(4) no se objetivó un aumento de las complicaciones postoperatorias y la mortalidad asociada a la quimioterapia fue únicamente del 1% en el estudio MRC/EORTC (2,3). Por tanto, probablemente se requiere una mayor y mejor colaboración entre urólogos y oncólogos para adecuar el tratamiento preoperatorio en el carcinoma vesical infiltrante.

Basado en los resultados obtenidos en el carcinoma urotelial avanzado, el esquema con cisplatino y gemcitabina (CG) ha sustituido de forma progresiva a los esquemas clásicos como CMV y M-VAC en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de vejiga. Aunque no existen estudios aleatorizados que confirmen la eficacia del esquema CG en enfermedad loco-regional, en el análisis retrospectivo del MSKCC, CG obtuvo un 26% de RCp similar al 28% obtenido con M-VAC en un periodo anterior (12).

En los últimos años se ha analizado la actividad de nuevos esquemas de quimioterapia como tratamiento preoperatorio con el objetivo de aumentar el porcentaje de RCp y mejorar la supervivencia. En un estudio fase II (13), la combinación de paclitaxel, carboplatino y gemcitabina demostró un 32% de RCp en pacientes con estadio cT2-3N0 y un 17% en pacientes con estadio cT4 y/o N+, sin embargo el estudio fue cerrado prematuramente debido a la elevada toxicidad y mortalidad. Asimismo, el tratamiento neoadyuvante puede ser una estrategia adecuada para analizar la eficacia de nuevos agentes biológicos en los que la disponibilidad de tejido tumoral antes y después del tratamiento puede permitir correlacionar la eficacia del tratamiento con el perfil genético de los tumores. En la actualidad, diversos estudios fase II están analizando la eficacia de nuevas terapias, en general en combinación con quimioterapia, con el objetivo de correlacionar con la tasa de RCp y con la expresión de determinados marcadores genéticos.

En esta línea, múltiples evidencias indican que determinadas alteraciones genéticas se asocian con la respuesta a los tratamientos antitumorales. En el estudio de Takata et al (14), en pacientes con cáncer de vejiga la expresión de un determinado subgrupo de genes se correlacionó significativamente con la respuesta patológica a M-VAC. Asimismo, la expresión de genes implicados en las vías de reparación del ADN pueden ser un mecanismo de resistencia a cisplatino. En pacientes con carcinoma vesical avanzado, la expresión de

ERCC1 se relacionó con la supervivencia de pacientes tratados con combinaciones de cisplatino (15). Asimismo, los niveles bajos de BRCA1 se han correlacionado con sensibilidad a cisplatino y resistencia a taxanos (16,17). En nuestra experiencia, el análisis por RT-PCR de los niveles de BRCA en 57 pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante basada en platino se correlacionó de forma significativa con la respuesta patológica y la supervivencia. En pacientes con niveles bajos/intermedios de BRCA1, un 66% presentaron respuesta patológica significativa (pT0-1) y una supervivencia a 5 años del 64%; por el contrario, en pacientes con niveles elevados la tasa de respuestas patológicas fue del 22% y la supervivencia a 5 años del 12%. En el análisis multivariado, los niveles de expresión de BCRA1 y la invasión linfovascular fueron factores pronósticos independientes (18). En conclusión, el estudio de marcadores genéticos puede ser de gran utilidad para definir que pacientes pueden beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga localmente-avanzado.

REFERENCIAS:

- 1 Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-7.
- 2 International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:533-40.
- 3 Hall R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:178.
- 4 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859-66.
- 5 Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22:2781-9.
- 6 Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-34.
- 7 Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9.
- 8 David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178:451-4.
- 9 Fedeli U, Fedewa SA & Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: Evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol* 2011;185:72-8.
- 10 Sanchez-Ortiz R, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110-5.
- 11 Lee CT, Madii R, Daignault S, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 2006;175:1262-7.
- 12 Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113:2471-7.
- 13 Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, et al. Pahse II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;180:2384-8.
- 14 Takata R, Katagiri T, Kanehira M, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005; 11:2625-36.
- 15 Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522-8.
- 16 Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659-68
- 17 Quinn JE, James CR, Stewart GE, et al. BCRA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:7413-20.
- 18 Font A, Tarón M, Costa C, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:139-44.

EXPERIENCIAS RECIENTES Y PROPUESTAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE VEJIGA.

Dr. Luis Paz-Ares Rodríguez. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Los especialistas implicados en el manejo del carcinoma vesical localmente avanzado reconocen que los resultados con tratamientos locales únicamente son insatisfactorios, fundamentalmente a causa del fallo de la enfermedad a distancia. La creciente actividad de los regímenes de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastática ha conducido al diseño de protocolos multimodales que incorporan la administración temprana de quimioterapia al fin de controlar la enfermedad micro-metastática. Aunque una y otra estrategia tienen numerosos pros y contras, algunos autores se inclinaron por programas neo-adyuvantes al objeto de evaluar "in vivo" la respuesta a la quimioterapia y/o preservar la vejiga en casos seleccionados. Otros grupos optaron por la administración de quimioterapia post-cistectomía, eliminando así el riesgo teórico del retraso del tratamiento local, al tiempo que apoyaban la indicación de la adyuvancia en el estadio patológico.

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de al menos 15 estudios controlados valorando el papel de la quimioterapia adyuvante. Desafortunadamente, y en gran medida debido a problemas de diseño, de eficacia de la quimioterapia utilizada y número de pacientes incluidos, ninguno de ellos ha sido capaz de dar una respuesta definitiva. En 2005, el grupo Advanced Bladder Cancer comunicó los resultados de un meta-análisis en el que se incluyeron datos individuales de 491 pacientes provenientes de 6 de 11 ensayos clínicos aleatorizados inicialmente identificados, que estudiaban el papel de la adyuvancia tras el tratamiento local. Los regímenes utilizados incluían cisplatino, frecuentemente asociado a metotrexate y/o antraciclinas. Aunque este estudio contaba con la limitación del número de pacientes incluidos, mostró una reducción del riesgo de muerte del 25% en los pacientes tratados con QT (HR= 0.75; 95% CI: 0.60-0.96; p=0.019), y un aumento en la supervivencia a 3 años del 9%. Consistentemente, la SLP a tres años aumentó en un 12%.

Ante la falta de rotundidad de los resultados, la comunidad uro-oncológica ha continuado la evaluando la eficacia de esta estrategia. Recientemente, un estudio italiano, que fracasó en reclutar los pacientes previstos, presentó en ASCO 2008 los resultados de un ensayo evaluando el esquema cisplatino-gemcitabina. En este estudio se incluyeron 194 pacientes pT2 grado 3 o pT3-4 tras cistectomía. El estudio no mostró diferencias en SLP entre las ramas de tratamiento en ningún subgrupo. El grupo SOGUG ha comunicado recientemente los resultados del ensayo aleatorizado SOGUG 99/0, que comparó QT adyuvante con 4 ciclos del triplete PCG (paclitaxel, gemcitabina and cisplatino) con observación en pacientes pT3-4 y/o pN+. El ensayo, que fue cerrado prematuramente con 142 pacientes aleatorizados, mostró un incremento en la supervivencia global en la rama de PCG (SG a 5 años 60% vs. 31%; p<0.0009). La SLP, TLP y SG debido a cáncer de vejiga fueron también significativamente superiores en los pacientes

tratados con QT adyuvante. La EORTC ha evaluado la indicación de QT temprana tras la cistectomía o tardía (a la progresión), en un ensayo utilizando MVAC (estándar o “dosis densas”) y Cisplatino-Gemcitabina. El reclutamiento ha sido lento, como en los ensayos comentados, y ha sido cerrado con 290 de los 660 paciente inicialmente planeados. Sus resultados se esperan en el futuro próximo. Un meta-análisis previsto incluirá los pacientes del ensayo italiano, del SOGUG y del de la EORTC.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE PRIMERA LÍNEA EN EL CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO: PACIENTES FIT Y UNFIT

Dr. Enrique Gallardo Díaz. *Institut Oncològic del Vallès. H. de Sabadell. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona*

El carcinoma urotelial de vejiga es la quinta neoplasia más frecuente en los Estados Unidos, siendo la cuarta entre los varones, con 70.530 nuevos casos y 14.330 muertes en 2011¹. En España, es la cuarta neoplasia maligna más frecuente entre los varones y la 13ª entre las mujeres, con 4.513 muertes en 2006². España presenta la tasa de mortalidad más alta entre los países occidentales junto a Polonia, con 8,3 casos por 100.000 habitantes, siendo aproximadamente el doble que en los Estados Unidos³. A pesar de que en la mayoría de los casos, la enfermedad se diagnostica en estadios iniciales, sin invasión de la capa muscular propia, un 25-30% de los tumores de vejiga son infiltrantes, la mitad de los cuales presentarán progresión locorregional o a distancia. Aunque es una enfermedad sensible a la quimioterapia, el cáncer de vejiga avanzado no ha experimentado una mejoría de la supervivencia atribuible al tratamiento en los últimos veinte años⁴. La mayoría de los pacientes con estadio avanzado fallecerán a causa de la enfermedad.

En general, el tratamiento de primera línea del cáncer de vejiga avanzado se basa en regímenes de combinación de quimioterapia basados en cisplatino, obteniéndose un 50-60% de tasas de remisiones objetivas (RO), con un 10-20% de remisiones completas y unas medianas de supervivencia global (MSG) de 12-15 meses. Los esquemas estándar actuales en la primera línea son las combinaciones de metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC) y gemcitabina y cisplatino (GC), basándonos en los resultados de diferentes estudios fase III^{4,5,6,7,8,9}.

La monoterapia no es un abordaje adecuado para los pacientes con carcinoma urotelial avanzado. En un estudio fase III que comparaba cisplatino solo versus MVAC, la RO de cisplatino fue de un 12% y la MSG de 8,2 meses⁵. Otros agentes que han mostrado actividad en estudios fase II son paclitaxel (RO de 42%)¹⁰ y gemcitabina (28%)¹¹, aunque con datos de supervivencia poco satisfactorios.

PACIENTES FIT

Diversos ensayos aleatorizados han estudiado el papel del esquema MVAC en estos pacientes. Así, en el estudio previamente citado con cisplatino versus MVAC, los resultados favorecieron al esquema de combinación, con mejor tasa de RO (12% vs 39%, $p < 0.0001$) y MSG (8,2 meses vs 12,5 meses), aunque sólo el 3,7% de los pacientes alcanzaron más de 6 años de supervivencia libre de enfermedad⁵. También se ha estudiado MVAC frente a un esquema con cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina (CISCA), con mejor tasa de RO (65% vs. 46%, $p < 0.05$) y MSG (14,6 vs 9,2 meses)¹² para MVAC.

La eficacia de MVAC resulta, no obstante, limitada por su elevada toxicidad, con un 4% de muertes tóxicas⁵. Con la finalidad de reducir la morbilidad, se realizó, por parte de la EORTC,

un estudio fase III comparando MVAC escalado, administrado cada 2 semanas junto con G-CSF o GM-CSF, respecto a MVAC convencional en ciclos de 4 semanas. No hubo diferencias significativas en RO (62% vs 50%) ni en MSG (14,5 vs 14,1 meses), aunque sí en supervivencia libre de progresión [SLP] (9,5 vs 8,1 meses, $p=0.037$) y significativamente menor toxicidad en el brazo escalado⁶.

De igual manera, la elevada toxicidad de MVAC condujo a la comparación con dobletes con cisplatino. El Grupo Helénico comparó MVAC con docetaxel y cisplatino, con resultados favorables a MVAC⁸. Los buenos resultados de gemcitabina en monoterapia y en combinación con cisplatino en estudios fase II¹³ condujeron al desarrollo de un estudio fase III aleatorizado comparando MVAC y GC en 405 pacientes⁴. Aunque el estudio estaba diseñado para demostrar la superioridad de GC, la ausencia de diferencias significativas entre MVAC y GC en RO (49% vs 46%), SLP (7,4 vs 7,4 meses) y MSG (14,8 vs 13,8 meses) y la diferencia favorable de toxicidad, ha llevado a considerar GC un esquema estándar en la primera línea del tratamiento de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico. La igualdad de la supervivencia entre los dos grupos se mantiene a los 5 años de seguimiento, confirmando la no inferioridad de GC, lo que apoya aun más este esquema como un estándar en la actualidad¹⁴.

Tras conseguir un 78% de RO en un estudio fase II con el triplete con paclitaxel, gemcitabina y cisplatino (PGC)¹⁵, se llevó a cabo la comparación en un estudio fase III, liderado por la EORTC, entre GC y PGC, incluyendo 627 pacientes⁹. Aunque la RO resultó superior en el brazo con PGC (57% vs 46%, $p=0.02$), no se consiguió diferencia significativa en la MSG entre PGC y GC (15,7 vs 12,8 meses, $p=0.10$). Resulta de interés un análisis de subgrupos, no planificado, en el que se detectó diferencia de MSG a favor de PGC en aquellos pacientes con tumor primario vesical (HR 0,81 [0,66-0,98, $p=0,034$])⁹.

Ante el papel de los fármacos antiangiogénicos en otras neoplasias, también se ha explorado su introducción en primera línea del cáncer urotelial avanzado. La adición de bevacizumab a la combinación de GC en un estudio fase II ha mostrado resultados de eficacia apreciables, con RO del 72 % (RC 19%) y MSG de 19,1 meses (95% CI, 12.4-22.7 meses), pero con toxicidad significativa, con eventos tromboembólicos severos en el 21% de los pacientes y tres muertes tóxicas¹⁶.

PACIENTES UNFIT

Un porcentaje importante de pacientes con carcinoma urotelial avanzado no son candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino, debido a su perfil de toxicidad, especialmente la toxicidad renal. Con el fin de armonizar los criterios que definen a un paciente como unfit para recibir cisplatino, Galsky et al han propuesto unos criterios basados en una encuesta realizada a 65 expertos¹⁷. Dichos criterios son:

- Performance status (ECOG) 2 o índice de Karnofsky 60-70%.
- Aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min.

- Disminución de la audición mayor o igual a grado 2 (CTCAE versión 4).
- Neuropatía periférica mayor o igual a grado 2 (CTCAE versión 4).
- Insuficiencia cardíaca clase III NYHA.

Existen diferentes abordajes para tratar estos pacientes, el más extendido de los cuales es la sustitución del cisplatino por otro derivado, como el carboplatino, con menor nefrotoxicidad, asociándose generalmente a paclitaxel o gemcitabina.

Hay diversos estudios fase II con paclitaxel y carboplatino (PC), con tasas de respuestas de 21-63%¹⁸. Este esquema se comparó a MVAC en un estudio fase III del ECOG, que se cerró prematuramente por bajo reclutamiento, mostrando MSG similares (13,8 vs 15,4 meses para PC y MVAC, $p=0,65$)⁷. Gemcitabina y carboplatino (GCa) presentan RO de alrededor del 60% y MSG de 10 meses en ensayos fase II^{19,20}. Además del estudio citado del ECOG, existen otros tres estudios fase II aleatorizados comparando esquemas con cisplatino o carboplatino. En todos ellos, el esquema con cisplatino resulta superior en RO y MSG^{17,20}.

Un reciente metaanálisis incluyendo estos cuatro estudios, con un total de 286 pacientes, analiza las diferencias en RO y en respuestas completas (RC) mediante los riesgos relativos (RR) entre ambos tipos de esquemas²¹. Los resultados favorecen a los brazos con cisplatino, con RR para RO 1,34 (95% CI 1,04–1,71; $P=0,02$) y para RC 3,54 (95% CI 1,48–8,49; $P=0,005$). No fue posible analizar las diferencias en supervivencia debido a la heterogeneidad en la comunicación de estos datos²⁰. Así, los esquemas con carboplatino deberían indicarse sólo en pacientes considerados unfit para recibir cisplatino.

También se ha estudiado la actividad de dobletes sin compuestos del platino, en especial paclitaxel y gemcitabina (PG), con RO de 40-60%^{17,22,23}. Un estudio fase II con un esquema semanal (Li et al²²) muestra un 69% de RO con 42% de RC, pero la toxicidad pulmonar grado 4 en tres pacientes, incluyendo una muerte tóxica, obliga a desaconsejar este régimen. La combinación de docetaxel y gemcitabina también muestra 30-50% de RO¹⁷.

También se ha intentado implementar esquemas de tres fármacos incorporando carboplatino. Entre ellos, se ha de comentar el estudio fase II de Hussain et al, que describió RO 68% (95% CI 56-83%) y MSG 14,7 meses²⁴, resultados no confirmados en otro estudio posterior utilizando el mismo esquema²⁵.

Resulta interesante el diseño de esquemas quincenales con gemcitabina y cisplatino²⁶, carboplatino²⁷ o incluso oxaliplatino²⁸, aunque los datos disponibles son preliminares.

El único estudio fase III publicado dirigido a pacientes unfit compara GCa con la combinación de metotrexate, carboplatino y vinblastina (MCaVi)²⁹. Los factores definatorios de paciente unfit para recibir cisplatino fueron un performance status igual o superior a 2 (escala ECOG) o un

aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min. La diferencia de RO no fue significativa (41% para GCa y 30% para MCaVi), así como tampoco en SLP ni en MSG (9,3 meses para GCa y 8,1 meses para MCaVi, $p=0,64$) pero la diferencia de toxicidad resultó favorable al grupo que recibió GCa (9,3 versus 21,2 % de efectos adversos severos)²⁸.

También se ha explorado la utilización de terapias diana en primera línea en pacientes unfit. Sunitinib ha mostrado una tasa de control clínico del 58% (RO 8%), SLP de 4,8 meses y MSG de 8,1 meses³⁰.

FACTORES PRONÓSTICOS

Analizando los pacientes incluidos en el estudio que comparaba MVAC y cisplatino solo, se determinó el índice de Karnofsky y, posteriormente, la presencia o no de metástasis viscerales como predictores de supervivencia⁵. Los estudios realizados con posterioridad por el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center confirmaron el índice de Karnofsky inferior al 80% y la presencia de metástasis viscerales como factores predictores de respuesta y supervivencia, estableciendo tres categorías pronósticas según la existencia de ninguno, uno o dos factores³¹. La MSG para los tres grupos fue de 33, 13,4 y 9,3 meses, respectivamente. Esta clasificación pronóstica fue validada en el grupo de pacientes tratados con PGC en el estudio del Grupo Español³².

FACTORES PREDICTIVOS

Se han estudiado diversos marcadores moleculares, como por ejemplo p53, p-glicoproteína, Bcl-2 y otros, para permitir la individualización del tratamiento, pero ninguno de ellos dispone de una aplicación clínica práctica en la actualidad. La estrategia que parece más adecuada es la identificación del perfil molecular del tumor mediante la expresión de múltiples genes utilizando microarrays de ADN, lo que permite estudiar múltiples genes en un solo procedimiento. Utilizando herramientas informáticas de gran potencia será posible identificar biomarcadores con papel pronóstico y predictivo, así como intentar hallar la correlación con otros factores clínicos; conocer los mecanismos de comportamiento del tumor, identificando perfiles de mal pronóstico; conocer los posibles mecanismos de resistencia y de respuesta a los fármacos; e identificar posibles dianas terapéuticas^{33,34}.

Existe un conocimiento creciente del posible papel de genes de resistencia a los fármacos. De entre ellos, existen trabajos que sugieren la función de predictores de supervivencia en carcinoma urotelial avanzado para MDR-135 y, sobre todo, ERCC1³⁶.

REFERENCIAS:

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
- 2 Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>. Último acceso: 8/5/2011.
- 3 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Último acceso: 8/5/2011.
- 4 von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-77.
- 5 Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997, 15:2564-9.

- 6 Sternberg CN, de Mulder PH, Schormagel JH et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19: 2638–6.
- 7 Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100: 1639–45.
- 8 Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 220–8.
- 9 Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy; EORTC30987/Intergroup Study. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA5030.
- 10 Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2264–70.
- 11 Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394–8.
- 12 Logothetis CJ, Dexius FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050–5.
- 13 Garcia JA, Dreicer R. Systemic chemotherapy for advanced bladder cancer: updates and controversies. *J Clin Oncol* 2006;24:5545–51.
- 14 von der Maase, Sengelow L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine and cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602–8.
- 15 Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000 15;18(18):3247–55.
- 16 Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II Trial of Cisplatin, Gemcitabine, and Bevacizumab As First-Line Therapy for Metastatic Urothelial Carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011 Apr 20;29(12):1525-30.
- 17 Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011 Mar;12(3):211-4.
- 18 Bellmunt J, Albiol S, Suárez C, Albanell J. Optimizing therapeutic strategies in advanced bladder cancer: update on chemotherapy and the role of targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Mar;69(3):211-22.
- 19 Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in “unfit” patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:2212–15.
- 20 Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003;97:2180–6.
- 21 Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2011 May 4. [Epub ahead of print].
- 22 Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22:393–7.
- 23 Meluch AA, Greco FA, Burris 3rd HA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018–24.
- 24 Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527–33.
- 25 Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2005;103:2298–303.
- 26 Carles J, Suárez C, Mesa C, et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin administered every two weeks in patients with advanced urothelial tumors and impaired renal function. *Clin Transl Oncol* 2006 Oct;8(10):755-7.
- 27 Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*. 2007;73(5-6):290-7.
- 28 Carles J, Esteban E, Climent M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol* 2007 Aug;18(8):1359-62.
- 29 De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy (CHT): Phase III results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4519).
- 30 Bellmunt J, González-Larriba JL, Prior C, et al. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity. *Ann Oncol* 2011 Mar 21. [Epub ahead of print].
- 31 Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
- 32 Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002;95:751–7.
- 33 Bellmunt J. Computational biology in urothelial cancer. En 2011 Genitourinary Cancers Symposium. Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=104&trackID=192&sessionID=3652. Último acceso: 8 de mayo de 2011.
- 34 Al-Ahmadie H, Iyer G, Lin O, et al. Alterations in genes regulating cell cycle and apoptosis in high-grade urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 237).
- 35 Hoffman A, Wild P, Gauler T, et al. Correlation of multidrug-resistance gene (MDR1) expression levels and outcome to adjuvant cisplatin/MTX based chemotherapy in patients enrolled in the AUO-AB 05/95 phase III trial. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5026).
- 36 Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522–8.



PAPEL DE LA VINFLUNINA EN LA ENFERMEDAD AVANZADA

Dra. Iciar García Carbonero. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Virgen de la Salud. Toledo.*

En Europa, el cáncer de vejiga es la 4ª causa de cáncer en hombres, supone el 7% de todas las neoplasias malignas. El 90% de los cánceres del tracto urotelial son de células transicionales, y en el 90% de los casos se localizan en la vejiga. Hasta el 30-40% de los pacientes con neoplasias infiltrantes en estadios iniciales tratados correctamente con cirugía o radioterapia radical desarrollan metástasis a distancia con el tiempo. Aproximadamente el 15% de los cánceres de vejiga son metastáticos al diagnóstico.

Diversos fármacos han demostrado actividad en primera línea de tratamiento en la enfermedad avanzada en monoterapia : cisplatino, carboplatino, metotrexate, doxorubicina, vinblastina, ifosfamida, paclitaxel, y gemcitabina. Sin tratamiento la supervivencia rara vez supera los 4 meses en la enfermedad avanzada. Al inicio de la década de los 80 se demuestra la actividad del cisplatino, que permite alcanzar medianas de supervivencia de 8 meses. A mediados de la década de los 80 se publican los resultados de la quimioterapia en combinación M-VAC (metotrexate-vinblastina-doxorubicina-cisplatino), con medianas de supervivencia de 12 meses estableciéndose como tratamiento de elección de primera línea .Al final de la década de los 90 se publican los datos de gemcitabina en monoterapia con tasas de respuesta del 10-29% en 2ª línea y 20-40% en 1ª línea. En el año 2000 se publica el ensayo M-VAC vs CDDP-Gemcitabina. Este ensayo establece la equi-eficacia con perfil tóxico más favorable para cisplatino-gemcitabina .En Europa se establece CDDP-Gemcitabina como esquema de elección en 1ª línea.

Diversos fármacos en monoterapia y en combinación se han estudiado en el contexto de 2ª línea de tratamiento, pero ningún estudio randomizado ha validado ninguna de estas opciones, incluso Paclitaxel-gemcitabina . Los resultados de eficacia en 2ª línea de los ensayos en fase II de agentes únicos varían sustancialmente, con RG de 0 a 29%, con diferencias en las muestras de pacientes , generalmente escaso en número, e incluso con mezcla de 1ª y 2ª líneas . De todos, la gemcitabina es activa y bien tolerado pero actualmente usado en 1ª línea de forma habitual.

La vinflunina es un nuevo alcaloide de la Vinca fluorado, que interacciona con la tubulina en el dominio de unión de la vinca e inhibe su polimerización a microtubulos suspendiendo la proliferación del huso mitótico, interrumpe la dinámica microtubular, suspende la mitosis e induce la muerte celular via apoptosis. Presenta además una alta reversibilidad en su interacción con la tubulina, por lo que es un fármaco poco neurotóxico.

Hasta septiembre de 2009 no existía ningún tratamiento estándar en este contexto. La aprobación de vinflunina como tratamiento en carcinoma urotelial avanzado tras fallo a platinos por parte de la AEM, se basa en los resultados de eficacia y seguridad de 3 ensayos clínicos,: El ensayo fase III de registro (370 pacientes), 2 fase II (202pacientes). La dosis recomendada es de 320 mg/m2 cada

3 semanas o 280 mg/m² cada 3 semanas en caso de pacientes con alto riesgo de mielosupresión (PS \geq 1 o radioterapia pélvica previa). La vinflunina y sus metabolitos se eliminan principalmente por heces (2/3) y orina (1/3). También se recomienda ajuste de dosis en función del grado de disfunción hepática o renal.

Ensayo fase III de registro: Ensayo prospectivo, randomizado fase III de vinflunina iv junto con mejor tratamiento de soporte versus mejor tratamiento de soporte tras una primera línea de tratamiento con platino, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado del tracto urinario. Participaron 21 países y 83 hospitales, se incluyeron 370 pacientes. Los pacientes se randomizaron 2:1 a Vinflunina + MTS vs MTS. La randomización se estratificó en función de centro y en función de respuesta a quimioterapia previa (refractario vs no refractario). El objetivo primario era la Supervivencia global, para detectar diferencias de 2 meses. El objetivo secundario era la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta, control de la enfermedad, beneficio clínico, tolerabilidad, y calidad de vida. Se analizaron dichos objetivos en función de la población con intención de tratar, población por protocolo, y población evaluable. Ambos brazos estaban bien balanceados excepto por la existencia de un 10% más de pacientes con PS 1 en el brazo de tratamiento. La mediana de supervivencia global fue de 6.9 meses para el brazo de Vinflunina+mts y de 4.6 meses para el brazo de MTS sólo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en la población por intención de tratar. La toxicidad G3/4 principalmente objetivada en el brazo de tratamiento con vinflunina fue la neutropenia (50%), la fiebre neutropénica (6%), la anemia (19%), la astenia (19%), y el estreñimiento (16%). El análisis multivariado Cox ajustado por factores pronóstico demostró que el tratamiento con vinflunina reducía el riesgo de muerte en un 23 % de forma significativa. En el análisis de la población elegible (357 pacientes) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo de tratamiento con Vinflunina, tanto en términos de supervivencia global 6.9 meses (vfl+mts) versus 4.3 meses (mts)- objetivo primario del estudio- como en términos de tasa de respuesta (8.6%), control de la enfermedad (41% vs 24%), y supervivencia libre de progresión (3 meses vs 1.5 meses) -objetivos secundarios del estudio. Se demuestra así el beneficio en la supervivencia en el tratamiento de 2ª línea del carcinoma urotelial avanzado, con un perfil de toxicidad aceptable.

Los resultados publicados de los 2 fase II en esta indicación, con 51 pacientes y 151 pacientes, describen tasas de respuesta de 18% y 15 %, SG de 6.6 y 8.2 meses , y SLP de 3 y 2.8 meses respectivamente. Es interesante destacar del ensayo fase II de D. J. Vaughn et al (151 pacientes), que el 40% de los pacientes tratados presentaba insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 20-60 ml/min), el 17% tenía más de 75 años, el 32% presentaba PSK 80, y el 54% tenían enfermedad refractaria (progresión neoplásica menos de 3 meses del tratamiento previo), encontrándose respuesta en todos los grupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 S.Culine,C.Theodore, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen.Br.Jour. Cancer (2006) 94, 1395-401.
- 2 D.J.Vaughn, S.Srinivas, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Cancer(2009)115(18): 4110.
- 3 J.Bellmunt,C.Theodore, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.JClin Oncol (2009): 27(27); 4454.

NUEVAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE VEJIGA: TRATAMIENTOS PARA NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.

Dr. José Ángel Arranz Arijá. Servicio de Oncología Médica. H. General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Durante décadas, la poliquimioterapia ha sido considerada el tratamiento estándar para pacientes con cáncer metastásico de vejiga. Los esquemas más utilizados son CMV, MVAC y Cis-GEM. Con estos esquemas se consiguen porcentajes de respuesta entre el 35% - 65%, con un 15 – 25% de respuestas completas, y una mediana de supervivencia de 8 - 16 meses. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes recaen durante el primer año. Los tripletes que incorporan una tercera droga como paclitaxel parecen aumentar el porcentaje de respuestas.

Existen pocas posibilidades terapéuticas para los pacientes que recaen o progresan tras una primera línea de quimioterapia. Como ya se ha comentado en otras presentaciones, fármacos como los taxanos, o más reciente la vinflunina han demostrado cierta eficacia en esta situación, que desgraciadamente sigue siendo considerada todavía una necesidad terapéutica no cubierta.

A pesar de que histológicamente no existen muchas diferencias en la apariencia histológica de los tumores uroteliales, en realidad el carcinoma de células transicionales es una entidad genéticamente muy heterogénea, y que además tiene una gran interacción con un microambiente tumoral complejo formado por vasos, tejido conectivo y células estromales. En la actualidad se están haciendo grandes descubrimientos en el conocimiento de las vías intracelulares implicadas en los procesos de progresión tumoral del cáncer de vejiga, lo cual está permitiendo a su vez el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad metastásica.

En etapas precoces de la oncogénesis se detectan delecciones en el cromosoma 9. A partir de aquí existen dos vías moleculares principales de tumorigénesis y progresión del carcinoma urotelial. En el 70% - 80% de los casos se originan tumores no invasivos, habitualmente precedidos por hiperplasia, y en los que suelen estar presentes mutaciones en FGFR3 o HRas, lo que sugiere que la vía del K-Ras es crucial para el desarrollo de estos tumores de “bajo grado”. La suma de alteraciones en los mecanismos de apoptosis, que implican a p53 y Rb, así como alteraciones en los cromosomas 8, 11, 13, y 14 llevan a la transformación hacia tumores de alto grado e invasivos. La segunda vía (20 – 30%) lleva directamente a la aparición de tumores invasivos, habitualmente precedidos por carcinoma in situ. En esta vía se acumulan numerosas alteraciones genéticas que implican a p53, Rb, pérdida de expresión de E-Cadherina, expresión de N-Cadherina, expresión de VEGF y angiogénesis tumoral. La familia de receptores tirosinkinasa, que incluye al EGFR, FGFR, VEGFR y PDGFR, juega un papel central en este proceso, pues controla en gran medida el crecimiento, diferenciación, apoptosis adhesión, y movilidad de las células del urotelio, y su activación por mutación o sobreexpresión están presentes en los procesos de desarrollo y progresión tumoral.

Parece claro por tanto que los nuevos tratamientos para el carcinoma urotelial vendrán de la mano de los avances en las técnicas de biología molecular, que nos permitirán el diseño de tratamientos más individualizados en función de las alteraciones metabólicas y genéticas presentes en cada tumor. Aunque una revisión exhaustiva de las mismas excede los objetivos de este resumen, los principales fármacos y vías terapéuticas implicadas en los estudios actuales se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Nuevos fármacos en investigación en carcinoma urotelial.

CITOTÓXICOS	Premetrexed Pralatrexate Nuevos taxanos: <ul style="list-style-type: none"> • Nab-paclitaxel, • Cabazitaxel
ANTI C-ERB B1	Cetuximab Gefitinib
ANTI C-ERB B2	Trastuzumab Lapatinib
ANTIANGIOGÉNICOS	Bevacizumab Sunitinib Sorafenib Pazopanib Aflibercept Dovitinib Ribozyme
INHIBIDORES DE mTOR	Everolimus
INHIBIDORES DE FARNESILTRANSFERASA	Lonafarnib
INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA	CI-994 Vorinostat
INHIBIDORES DE PROTEASOMA	Bortezomib

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Yafi FA, Kassouf W. Management of patients with advanced bladder cancer following major response to systemic chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9:1757–64.
- ² Volpe A, Racioppi M, D'Agostino D et al. Advanced bladder cancer: New agents and new approaches. A review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. In press.
- ³ Qing J, Du X, Chen Y, et al. Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:1216–29.
- ⁴ Lucie C, Kompier, Angela A.G. van Tilborg, Ellen C. Zwarthoff. Bladder cancer: Novel molecular characteristics, diagnostic, and therapeutic implications. *Urologic Oncology* 2010; 28:91–6.

CÁNCER RENAL

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE RIÑÓN

Dra. Laura Jiménez y Dr. Xavier García del Muro. *Servicio de Oncología Médica H. Duran i Reynals (ICO). Barcelona.*

A pesar de un diagnóstico y tratamiento precoz, aproximadamente el 30% de los pacientes con un tumor renal localizado, van a desarrollar metástasis a distancia. El estadiaje patológico, la presencia de extensión extracapsular, la afectación venosa y la extensión ganglionar son factores pronósticos adversos reconocidos. Existen distintos modelos pronósticos integrados que incluyen diversos factores clínicos y patológicos, que nos pueden ayudar a identificar los pacientes de alto riesgo de recurrencia, y por tanto contribuir a identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de la administración de tratamiento adyuvante.

Durante las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios y, sin embargo, hasta hoy no existe un tratamiento adyuvante establecido para el carcinoma renal localizado. El acetato de medroxiprogesterona administrado a unas dosis de 500g (3 veces/semana) después de la cirugía no demostró diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE). El interferón α (IFN) y la interleuquina-2 (IL-2) tampoco han demostrado un beneficio en supervivencia global ni en SLE, en tres estudios randomizados fase III.

En el año 2004 se publicaron los únicos resultados positivos observados en un estudio fase III randomizado. En él se comparaba el tratamiento adyuvante con una vacuna autóloga de células del tumor renal a la observación, en pacientes con pT2-3b pN0-3M0. La SLE a los 5 años fue de 77% en el grupo que realizó el tratamiento adyuvante frente a 68% en el grupo control ($p=0.02$) (Jocham D. et al. Lancet 2004). Sin embargo, a pesar de estos resultados, algunos aspectos metodológicos importantes del estudio, como la exclusión de un gran número de pacientes tras la randomización por no cumplir criterios postoperatorios o la ausencia de datos de supervivencia global, han sido objeto de crítica por muchos autores y ha impedido la difusión de este tratamiento.

Actualmente, existen algunos estudios fase III randomizados en marcha y otros en proyecto, que investigan el potencial beneficio de diversos agentes en el tratamiento adyuvante del carcinoma renal. Los más antiguos exploran, comparándolos a placebo, el papel de Talidomida, basándose en los resultados obtenidos en enfermedad metastática, con una tasa de respuestas parciales de 10.5%; y el de WX-G250, un anticuerpo contra la anhidrasa carbónica IX. Más recientemente, el interés ha recaído sobre el potencial efecto en la adyuvancia de los nuevos fármacos antiangiogénicos. Un estudio fase III en marcha, en pacientes de alto riesgo de recaída tras la nefrectomía, llevado a cabo por el Eastern Cooperative Oncology Group, compara tres brazos de tratamiento: Sunitinib, Sorafenib y placebo. Existen además dos proyectos de estudios fase III que comparan la observación a Sorafenib en un caso, y a Sunitinib en el se-

gundo. Recientemente se han puesto en marcha dos ensayos randomizados más, que exploran el papel de pazopanib y everolimus, respectivamente, comparándolos a observación.

En conclusión, todavía no existe un tratamiento adyuvante a la cirugía de probada eficacia para los pacientes con carcinoma de células renales y alto riesgo de recaída. Hoy en día están en marcha algunos estudios con nuevas moléculas, que han demostrado eficacia prometedora en el tratamiento de la enfermedad diseminada. Sin embargo, es preciso disponer de los resultados de estos estudios para determinar su papel en la adyuvancia.

PAZOPANIB EN LA PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER RENAL AVANZADO

Dr. Luis Ángel León Mateos. *Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.*

DESCRIPCIÓN DE PAZOPANIB.

Pazopanib es un inhibidor múltiple tirosin quinasa de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α y- β , FGFR-1 y -3 y c-Kit [1]. También tiene actividad frente al receptor de la interleukina-2, frente a la quinasa inducible de células T (ITK), proteína tirosin quinasa específica de leucocitos (Lck) y del receptor de la tirosin quinasa de glicoproteínas de membrana (c-FMS).

La inhibición de estas dianas permite a pazopanib desarrollar un efecto antiangiogénico. En el estudio fase II (VEG102616) diseñado inicialmente como un estudio randomizado de discontinuación, los pacientes con estabilización de la enfermedad tras 12 semanas fueron aleatorizados a un doble ciego con placebo [2]. En el primer análisis intermedio tras inclusión de 60 pacientes, el ensayo continuó como un estudio abierto, de un único brazo en el que todos los pacientes recibieron pazopanib. La variable principal fue la tasa de respuesta global. Las variables secundarias fueron duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y seguridad. Se incluyeron 225 pacientes con un porcentaje de respuestas del 35% (IC 95% 28%-41%) similar en los pretratados. La media de duración de la respuesta fue de 68 semanas. La SLP fue de 52 semanas (IC 95% 44-60).

En el estudio pivotal fase III (VEG105192), se aleatorizó (2:1) a 435 pacientes con carcinoma renal localmente avanzado o metastático a recibir pazopanib 800 mg/día o placebo [3]. La SLP media de pazopanib comparada con placebo fue de 9,2 vs 4,2 meses con un HR=0,46. En el análisis por subpoblación en los pacientes no pretratados la SLP aumentó de 11,1 vs 2,8 meses (HR: 0,40; IC 95% 0,27-0,60) mientras que en los pretratados con citoquinas la SLP fue de 7,4 vs 4,2 meses (HR: 0,54). Los resultados de supervivencia global definitivos todavía no están disponibles.

La FDA aprobó en Octubre de 2009 el uso de Pazopanib en el cáncer renal avanzado (1), no recomendando el uso de pazopanib tras otro inhibidor de VEGF (sunitinib, sorafenib o bevacizumab). En abril de 2010 la EMEA ha aprobado Pazopanib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en primera línea y en pacientes previamente tratados con citoquinas. En las guías NCCN (v2.2011) se ha añadido pazopanib como una opción de tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con histología predominante de células claras (categoría 1) y para aquellos con histología de células no claras (categoría 3). Además, Pazopanib se ha incorporado en las opciones de tratamiento posterior para aquellos con histología predominante de células claras después de la terapia de citoquinas (categoría 1) y después de otros inhibidores de tirosin quinasa (categoría 3).

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Los estudios de seguridad están basados principalmente en el estudio de fase III controlado VEG105192. Para el análisis de seguridad, se incluyeron dos estudios en carcinoma renal y 8

estudios adicionales en los que se administró pazopanib en monoterapia en otros tumores[1]. Los efectos adversos mas frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) fueron diarrea, hipertensión, cambio en el color del pelo, náuseas, anorexia y vómitos. Los efectos adversos de grado 3 y 4 más frecuentes fueron hipertensión (4% vs $<1\%$), diarrea (3% vs $<1\%$), aumento de ALT (12% vs 1%) y AST (7% vs $<1\%$). Los efectos adversos potencialmente graves fueron hepatotoxicidad, prolongación QT y torsades de pointes, trastornos hemorrágicos, eventos arteriales tromboembólicos, perforación y fístula.

En relación a los efectos secundarios de otros inhibidores tirosin-quinasa pazopanib provoca con mayor frecuencia elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión y por el contrario menor incidencia de rash, mucositis y síndrome mano-pie.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A PAZOPANIB.

En un subanálisis del estudio VEG102616 una firma de 3 factores (niveles de IL-6 y HGF bajos + niveles altos de E-selectina vs niveles altos de IL-6 y HGF + niveles bajos de E-selectina) ha permitido identificar grupos con diferencias significativas en la SLP (83,3 semanas frente a 20,0 semanas; mediana de SLP global de 39,3 semanas, $p = 0,002$, $n = 216$).

Xu et al han presentado en ASCO GU los resultados de un estudio farmacogenético en pacientes del estudio fase III de pazopanib en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal [4]. Se realizó un análisis retrospectivo de 27 polimorfismos en 13 genes, encontrándose asociación con supervivencia global en 6 SNPs de IL8, FGFR2, VEGFA, VGFR3, y NR112 ($p \leq 0.05$). Es necesario continuar investigando si alguno de estos parámetros pueden tener aplicación clínica en la selección de pacientes que se beneficien del uso de pazopanib.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Votrient® (Pazopanib). Clinical NDA Review.
- 2 Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010; 28: 475-80.
- 3 Sternberg C, Davis I, Szczylik C, Lee E et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-8.
- 4 C. Xu et al; ASCO GU. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 303).

PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER RENAL AVANZADO EN PACIENTES CON BUEN O MODERADO PRONÓSTICO: SUNITINIB

Dr. Emilio Esteban González. *Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Central de Asturias. Oviedo*

En los últimos cinco años se ha producido un gran avance en el tratamiento del cáncer renal metastático, con la incorporación de hasta seis nuevos fármacos que han supuesto una mejora significativa en las expectativas y en la calidad de vida de los pacientes.

Es por tanto que ante la planificación del tratamiento del paciente, la selección de la mejor 1ª línea es clave para conseguir los mejores resultados en términos de supervivencia global. Modelos pronósticos de secuenciación de tratamiento en CCRm (Heng et al ASCO 2010) muestran que la consecución de una mayor mediana de supervivencia libre de progresión tras la administración de la primera línea va a predecir una mayor supervivencia de la 2ª línea de tratamiento. Igualmente y al igual que el TTP, la eficacia medida en tasas de respuesta se ven directamente relacionados con una mayor supervivencia global por lo que es importante obtener las mayores tasa de respuesta con el tratamiento de primera línea (Bojic et al. In press 2011).

Sunitinib es un inhibidor de tirosinaquinasa con actividad antiangiogénica y antitumoral que ha mostrado una potente actividad en modelos in-vitro, y en estudios clínicos fase III realizado vs IFN- α y es considerado actualmente el estándar de tratamiento en 1ª línea de cáncer renal en pacientes con buen pronóstico y pronóstico intermedio por las principales guías terapéuticas internacionales (NCCN, EAU, ESMO).

Sunitinib ha doblado la supervivencia libre de progresión vs IFN- α , 11 vs 5 meses ($p < 0,001$), en un estudio de fase III que incluyó 750 pacientes de 1ª línea de cáncer renal (subtipo histológico de células claras), mostrando igualmente una mediana de supervivencia global superior a dos años (26,4 meses vs 21,8 meses HR: 0,821; IC 95%: 0,673-1,001; $p = 0,051$). En el estudio se observó igualmente que en el grupo de pacientes tratados con sunitinib se alcanzó un control de la enfermedad demostrado en el 87% de los pacientes alcanzándose un 47% de tasas de respuesta y un 40% de estabilizaciones de la enfermedad. (Motzer et al, 2007, 2009).

La eficacia de sunitinib ha sido validada en el mayor estudio de uso expandido realizado hasta el momento en cáncer renal (Gore et al, 2009), que incluyó 4371 pacientes de 52 países diferentes, pacientes de la práctica clínica habitual y que tradicionalmente son excluidos de los ensayos clínicos de fase III. El estudio mostró que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,9 meses (IC 95%: 10,3-11,2) similar a la del estudio de fase III y se alcanzó una mediana de SLP de 11,3 meses en pacientes mayores de 65 años, 7,8 meses en pacientes de no células claras, 5,1 meses en pacientes con metástasis cerebrales

y de 5,1 meses en pacientes con $PS > 2$. El perfil de efectos secundarios fue manejable y similar a los observados en estudios anteriores.

Un apropiado manejo de los efectos adversos no solo conllevará una mayor adhesión al tratamiento y permitirá mantener las dosis óptimas de tratamiento. Análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos muestran que una mayor exposición a sunitinib proporcionan mayores tiempos a la progresión, una mejor supervivencia global y una mayor ratio de respuestas objetivas. Por tanto la prevención y el manejo de los efectos adversos cobran especial importancia para prevenir disminuciones de dosis o interrupciones tempranas de tratamiento.

A su vez, recientemente y en diferentes análisis retrospectivos, se ha encontrado que la aparición de alguno de los efectos adversos más comunes asociados a sunitinib podrían ser factores clínicos predictivos de respuesta. Rini et al. (J Natl Cancer 2011) muestran en un análisis retrospectivo de cuatro estudios de sunitinib 50 mg/d (4/2) que la hipertensión arterial asociada a sunitinib está relacionada con mejor respuesta clínica. Aquellos pacientes con una mayor hipertensión tanto sistólica como diastólica consiguieron una mayor supervivencia global alcanzándose los 30.9 meses, y 33,7 meses respectivamente frente a los 7.2 meses ó 10.7 meses en pacientes que no sufrieron hipertensión arterial inducida por el tratamiento. Igualmente la aparición del síndrome de mano pie se ha visto que podría estar relacionado con una mayor probabilidad de supervivencia global, según un análisis retrospectivo realizado por Michaelson et al (ASCO GU 2011) en el que se apreció una mayor mediana de supervivencia global (38.2 vs. 18.9 meses $p < 0.0001$) en pacientes que desarrollaron el síndrome de mano pie.

Por tanto y a la vista de los resultados obtenidos tanto en estudios fase III, como en su estudio de uso expandido, sunitinib es considerado como el tratamiento de elección en 1ª línea en pacientes con cáncer renal avanzado de buen pronóstico y pronóstico intermedio, siendo necesaria una buena prevención y manejo de los efectos adversos más comunes asociados a su tratamiento para alcanzar los mejores resultados en términos de supervivencia global. El papel de los marcadores bio-moleculares y clínicos de respuesta deberán ser validados en estudios prospectivos para poder incorporarlos en la práctica clínica habitual y poder personalizar el tratamiento futuro de los pacientes.

SORAFENIB Y FÁRMACOS ANTIANGIÓGENICOS (BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPTY OTROS) EN EL CÁNCER RENAL AVANZADO

Dra. Begoña Pérez Valderrama. *Servicio de Oncología Médica HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla.*

El carcinoma de células renales (CCR) es uno de los tumores que más en exceso VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Varias fuentes sustentan evidencia del uso de terapia anti-VEGF. Se ha descrito el papel de la proteína VHL (von Hippel-Lindau) en el control del factor inducible por hipoxia alfa (HIF) en condiciones de normoxia, además de la inducción de VEGF, TGF- α (factor de crecimiento transformante alfa) y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) por parte de HIF- α . En el 70% de los casos de carcinoma renal de células claras se produce una mutación o delección del gen del VHL, se acumula HIF- α y, en consecuencia, se liberan factores proangiogénicos (VEGF) incluso en condiciones de normoxia, además de TGF- α y PDGF.

SORAFENIB

Sorafenib es un inhibidor multikinasa que se administra por vía oral e inhibe las vías de señalización intracelulares serina-treonina kinasa y tirosin kinasa en las células y vasos sanguíneos tumorales. Produce una inhibición en las vías de VEGF y TGF- α , ambas implicadas en la génesis y desarrollo del carcinoma renal, fundamentalmente de células claras¹.

Fue aprobado en CCR metastásico en pacientes previamente tratados con inmunoterapia en base a un estudio fase III (TARGET) en el que se randomizaban 769 pacientes a recibir sorafenib 400 mg/12 horas frente a placebo². Este estudio demostró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de sorafenib (5.5 meses versus 2.8 meses en el grupo placebo, HR: 0.44, $p < 0.01$). Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, rash, astenia y síndrome mano-pie.

Cuando se estudió sorafenib en primera línea frente a interferón en un estudio fase II aleatorizado, no obtuvo datos de superioridad en supervivencia global (SG) ni en SLP. Sin embargo, los pacientes tratados con sorafenib sí obtuvieron una mayor reducción de la masa tumoral y mejor calidad de vida³.

Existe información sobre la utilización de sorafenib en primera línea en situaciones especiales (edad avanzada, metástasis cerebrales, comorbilidad asociada), provenientes de estudios de uso expandido⁴, así como de otras publicaciones de series de casos y estudios no controlados, con datos de eficacia y toxicidad que favorecen su uso en este tipo de pacientes. No obstante, se necesitan más datos antes de poder recomendar su uso de forma generalizada en estas situaciones.

Está por determinar el uso de sorafenib en segunda y tercera línea en CCR. Estudios no controlados han demostrado eficacia de sorafenib tras fallo a sunitinib o bevacizumab, con

una mediana de TTP de unos 4 meses⁵. Actualmente existen estudios fase III abiertos en segunda línea tras un tratamiento antiangiogénico, en los que sorafenib es uno de los brazos de estudio.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo mecanismo de acción es la inhibición del VEGF, con eficacia probada en múltiples tumores. Ya los estudios iniciales demostraron su actividad en CCR metastásico. Dos estudios fase III aleatorizados (AVOREN en Europa y CALGB90206 en EE.UU.) demostraron el beneficio de la combinación de bevacizumab más interferón-alfa (IFN- α) frente a IFN- α solo, en pacientes con CCR metastásicos previamente no tratados en términos de SLP, que resultó estadísticamente significativa en ambos estudios (Estudio AVOREN: 10.2 meses en el grupo de bevacizumab versus 5.4 meses en el grupo de IFN- α solo, HR: 0.63, $p=0.0001$; estudio CALGB: 8.5 meses en el grupo de bevacizumab versus 5.2 meses en el grupo de IFN- α solo, HR: 0.71, $p=0.0001$). En cuanto a SG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos estudios^{6,7}.

Bevacizumab ha sido estudiado en combinación con nuevos agentes. Existen datos prometedores con inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus)⁸, y actualmente hay estudios fase III en marcha de bevacizumab en combinación con estos fármacos frente a la combinación con IFN- α . Sin embargo, las combinaciones con los nuevos inhibidores de tirosin kinasa (TKI) multidiana (sunitinib y sorafenib)^{9,10} podrían tener un valor limitado debido a la alta toxicidad observada en ensayos clínicos fase I/II que ha obligado a reducir dosis e incluso paralizar el tratamiento en dichos estudios.

Otra vía de investigación actual es la terapia secuencial. El principal factor limitante de este tipo de tratamiento es que, en ausencia de datos prospectivos, no hay unas claras directrices sobre qué secuencia de agentes utilizar en cada caso. No hay datos que demuestren que bevacizumab sea efectivo en pacientes previamente tratados con TKI.

AFLIBERCEPT

Aflibercept (VEGF Trap) es un nuevo inhibidor de angiogénesis que está formado por las porciones de los dominios extracelulares de los receptores de VEGF 1 y 2 unidos a la porción Fc de la inmunoglobulina G humana. Se une a todas las isoformas de VEGF y al factor de crecimiento placentario (PlGF)¹¹. Ejerce sus efectos antiangiogénicos a través de la regresión de la vasculatura tumoral, normalizando la vasculatura sobreviviente e inhibiendo el crecimiento de nuevos vasos tumorales. Numerosos estudios preclínicos han demostrado su eficacia en tumores sólidos, incluyendo cáncer renal¹², tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, radioterapia y agentes diana. La seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de aflibercept administrado intravenoso cada 2 semanas fueron evaluados en un ensayo fase I, y otro gran estudio fase I ha explorado su combinación con una gran variedad de agentes y regímenes quimioterápicos. Los resultados de aflibercept

en estos estudios son alentadores, con un perfil de seguridad aceptable, siendo la toxicidad limitante de dosis la proteinuria y la mucositis rectal, así como la hipertensión arterial como toxicidad de clase¹³. Actualmente están en marcha estudios fase II, incluyendo uno en CCR tras fallo a tratamiento con sunitinib o sorafenib.

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, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.
- ³ Escudier B, Szczylik C, Houston TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib vs. interferon alpha-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1280-9.
- ⁴ Henderson C, Bukowsky R, Stadler W, Dutcher J, Kindwall-Keller T, Hotte S, et al. Sorafenib therapy in the management of advanced renal cell carcinoma with brain metastases: results from the ARCCS expanded access program. *Eur Urol Supplements* 2008; 7:245 (abstract 697).
- ⁵ Merseburger AS, Simon A, Waalkes S, Kuczyk MA. Sorafenib reveals efficacy in sequential treatment of metastatic renal cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 09:1429-34.
- ⁶ Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon alfa 2a in metastatic renal cell carcinoma. *Lancet* 2007; 370:2103-11.
- ⁷ 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; 26(33):5422-8.
- ⁸ 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).
- ⁹ 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).
- ¹⁰ 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).
- ¹¹ Wulff C, Wilson H, Wiegand SJ et al. (2002). Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor Trap R1R2. *Endocrinol* 143:2797-807.
- ¹² Verheul HM, Hammers H, van Erp K et al (2005). Vascular endothelial growth factor trap blocks tumor growth, metastasis formation, and vascular leakage in an orthotopic murine renal cell cancer model. *Clin Cancer Res* 11:6966-71.
- ¹³ Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28(2):207-14.

RESÚMENES DE PONENCIAS



EVEROLIMUS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL

Dr. Jesús García-Donas Jiménez. *H. Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.*

Everolimus es un inhibidor de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos) presente en las células tumorales y las células endoteliales. mTOR es activado de forma secundaria por diversos receptores de factores de crecimiento situados en la membrana celular y controla la producción de proteínas implicadas en la angiogénesis (como el VEGF) y otros factores que incrementan el aporte de nutrientes y energía a las células en crecimiento (metabolismo celular). Varias de las vías de señalización que convergen en mTOR están disreguladas en diferentes tumores, habiéndose correlacionado la activación de esta vía con un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico.

El estudio pivotal de everolimus en cáncer renal (RECORD-1) comparó la administración de 10 mg diarios de dicho fármaco (n=277) versus placebo (n=139) en pacientes con CCR metastásico que habían progresado al tratamiento con sunitinib y/o sorafenib. La randomización siguió un ratio 2:1. Se observó una estabilización de la enfermedad en el 67% de los pacientes tratados con everolimus, en comparación con el 32% de los tratados con placebo; la SLP media fue de 4.9 meses con everolimus y de 1.9 con placebo.¹

Cuando se estudiaron los resultados en función del fármaco que habían recibido en primera línea, los pacientes tratados con sunitinib (n=184), alcanzaron una SLP de 3.9 meses comparado con 1.8 meses para el placebo; en pacientes tratados previamente con sorafenib (n=124), la SLP fue de 5.9 meses comparado con 2.8 meses para el placebo.²

Otro estudio fase II realizado con everolimus en el mismo contexto con 26 pacientes ^{Jac et al?}. Obtuvo RP en el 14% y EE ≥ 3 meses en el 73% de los pacientes. La SLP media fue de 11.2 meses y la SG de 22.1 meses.²

Existen además diversos subanálisis del estudio RECORD-1 que, pese a sus limitaciones metodológicas, pretenden aportar luz sobre los factores clínicos que pueden condicionar los resultados obtenidos por everolimus.

Uno de ellos ha sido comunicado en ASCO GU 2011, comparando los resultados en aquellos pacientes que habían recibido un único TKI (sorafenib o sunitinib), en torno al 74% de la población del estudio, frente a aquellos que habían recibido los dos.

Tto previo	Everolimus (SLP meses)	Placebo (SLP meses)	
Un TKI	5.4	1.87	<0.001
Dos TKI	3.78	1.87	<0.001

Como se recoge en la tabla, Everolimus fue beneficioso en todos los subgrupos de pacientes, con una tendencia a una mayor SLP en los pacientes tratados sólo con un TKI previo frente a dos.³

Otro subanálisis comparó retrospectivamente el efecto de everolimus en la SLP de un subgrupo de pacientes del estudio RECORD-1 que interrumpieron su tratamiento previo con un TKI debido a la aparición de efectos adversos y no por progresión de la enfermedad. Cincuenta pacientes (26 sunitinib y 24 sorafenib) del grupo de everolimus (N=277) y 13 (5 sunitinib y 8 sorafenib) pacientes del grupo placebo cumplían dicho requisito. La SLP media del grupo tratado con sunitinib fue de 5,13 meses (IC 95% 3,71 - no alcanzado) cuando fueron tratados con everolimus frente a 2,81 meses (IC 95% 1,87-3,71) cuando recibieron placebo (HR: 0,28; IC 95% 0,07-1,18, P= 0,033). En el grupo de sorafenib, la SLP media fue de 5,59 meses (IS 95% 3,78 - no alcanzado) frente a 1,91 meses (IC 95% 1,68-3,48), respectivamente (HR: 0,29; IC 95% 0,09-0,91; P=0,012).⁴

En conclusión everolimus ha demostrado presentar eficacia clínica en segunda línea de tratamiento del cáncer renal metastático de células claras. El beneficio está presente tanto en pacientes que han recibido una como dos líneas previas, así como en aquellos paciente que en vez de suspender la primera línea por progresión, lo hicieron por toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors.
Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD1 Study Group.
- ² Annals of Urology 2010 Sep; 1:(1).
Sequencing of Therapeutic Agents in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Focus on Mechanism of Action.
Oudard S, Ravaud A, Escudier B.
- ³ J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 304).
Everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (pts) with one versus two prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study.
R. A. Figlin, E. Calvo, R. J. Motzer, T. E. Hutson, S. Oudard, C. Porta, V. Grunwald, A. Ravaud, E. Kpamegan;
- ⁴ J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 312).
G. Vitali, M. Duca, C. Fugazza, S. Longoni, S. Trinca, D. Ceraulo, E. Villa, M. Bregni
Phase III, randomized, placebo-controlled study of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients intolerant of prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapy.
T. E. Hutson, S. Bracarda, B. Escudier, C. Porta, R. A. Figlin, E. Calvo, V. Grunwald, A. Ravaud, E. Kpamegan, R. J. Motzer.

PAPEL DE LOS NUEVOS INHIBIDORES DE TKI EN EL CÁNCER RENAL: AXITINIB

Dr. Javier Puente Vázquez. *Servicio de Oncología Médica. H. Clínico Universitario San Carlos. Madrid.*

Axitinib es una molécula de administración oral con actividad antiangiogénica como consecuencia de su potente inhibición selectiva de los receptores de tirosina quinasa VEGFR 1, 2 y 3; y, en menor potencia, sobre PDGFR-b y KIT. Como consecuencia, inhibe la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales.

El desarrollo de axitinib (AGO13736) comenzó con un estudio fase I en 36 pacientes con tumores sólidos refractarios, incluyendo 6 pacientes con carcinomas renales metastásicos (CCR). Los pacientes recibieron dosis fijas de axitinib por vía oral en ciclos de 28 días, en un rango desde los 5 mg a los 30 mg dos veces al día. Las toxicidades limitantes de dosis incluyeron hipertensión, sangrados en forma de hemoptisis y estomatitis, y fueron vistas principalmente a los niveles de dosis más altos. Se evidenciaron dos respuestas parciales entre los 6 pacientes con CCR incluidos en el estudio.

El desarrollo posterior del fármaco se tradujo en un estudio fase II con el objetivo de evaluar la actividad antitumoral de axitinib a dosis de 10 mg/día en 52 pacientes con CCR metastásico refractario a citoquinas. Se objetivaron dos respuestas completas y 21 respuestas parciales, logrando una tasa de respuestas objetivas del 44,2% (IC 95%: 30,5-58,7). La mediana de duración de la respuesta fue de 23 meses, con una mediana del tiempo a la progresión de 15,7 meses, y una mediana de supervivencia global de 29,9 meses. El estudio mostró que 22 pacientes lograron enfermedad estable durante más de 6 semanas, incluyendo 13 pacientes con enfermedad estable durante 24 semanas o más.

Otro estudio fase II incluyó a pacientes con CCR metastásico refractarios a sorafenib, administrándose 5 mg/2 veces al día. De los 62 pacientes reclutados, casi las dos terceras partes (74,2%) habían recibido dos o más tratamientos sistémicos. La tasa de respuesta objetiva fue del 22,6% y la mediana de duración de la respuesta fue de 17,5 meses. Se obtuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,4 meses (IC 95%: 6,7-11 meses) y de supervivencia global de 13,6 meses (IC 95%: 8,4-18,8 meses).

Durante la reunión de ASCO 2008 se comunicaron los resultados de un análisis global de los estudios fase II con axitinib con el objetivo de correlacionar el desarrollo de hipertensión arterial con la supervivencia. Se observó una mediana de supervivencia global de 130 semanas para los pacientes que en algún momento tuvieron unos niveles de TA distólica por encima de 90 mm Hg (n=59) frente a las 42 semanas de aquellos que no la desarrollaron (n=50). De igual forma, se predecía una mayor probabilidad de respuesta para aquellos pacientes que incrementaban en 10 mm Hg sus niveles de TA diastólica durante el tratamiento.

Después de los resultados alcanzados, se ha desarrollado un estudio fase III randomizado (estudio AXIS), que compara axitinib 5 mg 2 veces al día frente a sorafenib a las dosis estándar, como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR metastásico que hayan fracasado previamente a un tratamiento con sunitinib. El objetivo primario del estudio es analizar la supervivencia libre de progresión y los objetivos secundarios son el análisis de la supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y seguridad. Recientemente, Pfizer ha comunicado que el análisis final del estudio ha cumplido los objetivos planeados de forma positiva y significativa, y tendremos que esperar a la reunión de ASCO 2011 para conocer de manera más profunda dichos resultados.

En conclusión, axitinib es un potente antiangiogénico que ha demostrado una importante actividad en pacientes con CCR metastásico. Esperamos que los resultados de los estudios fase III en primera y segunda línea ayuden a definir su papel en el tratamiento del carcinoma renal.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ George DJ. Phase 2 studies of sunitinib and AGO13736 in patients with cytokine-refractory renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 753s-7s.
- ² Rixe O, Bukowski RM. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975-84.
- ³ Trask PC. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol* 2008; 47: 843-51.
- ⁴ Rini BI. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4462-8.

CRITERIOS DE RESPUESTA CON LOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS. ¿COMBINACIÓN, SECUENCIA TERAPÉUTICA Y OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL?. ESTRATEGIAS DE FUTURO EN EL CÁNCER RENAL AVANZADO

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu. *Servicio de Oncología Médica. H. Virgen Macarena. Sevilla.*

Durante los últimos años el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es la diana de muchas terapias para el carcinoma renal metastático. Este clase de tratamientos puede producir necrosis del tumor y disminución de la densidad (1,2).

En el año 2000 se proponen modificaciones a los criterios de la OMS con el fin de unificar y estandarizar los criterios de respuesta, surgen así los criterios "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", (RECIST 1.0), basados en la medida del tumor por TAC que pueden no ser los más adecuados para evaluar la actividad antitumoral de estos fármacos (2). RECIST. Con la aparición de estos nuevos criterios se reconoce la regla primordial de la imagen en la valoración de la respuesta y se definen guías específicas de imagen. Introducen el uso de la medida unidimensional (a diferencia de la bidimensional empleada en los criterios de la OMS) y se incluyen definiciones del tamaño mínimo de lesiones medibles así como instrucciones de cuantas lesiones seguir (hasta 10 en total, con un máximo por órgano de 5).

Desde la aparición de los criterios RECIST tanto investigadores, clínicos como la industria farmacéutica hicieron uso de ellos. Sin embargo, de su uso surgieron numerosas dudas y cuestiones, que junto con el rápido desarrollo de técnicas de imagen y nuevos fármacos, pusieron en evidencia las limitaciones de esos criterios y la necesidad de modificaciones (8).

Como consecuencia, se publica en enero del 2009 la nueva guía RECIST 1.1. Entre las principales modificaciones destacamos: reduce el número máximo de lesiones diana de 10 a 5 en total (y de 5 a 2 por órgano), incorpora como lesión medible las adenopatías patológicas (eje corto > de 15mm) y aclara la valoración de las lesiones óseas y quísticas.

Varios grupos han buscado incorporar tamaño y cambios de densidad dentro de los criterios de respuesta de imagen. En 2007, los criterios CHOI de respuesta, definidos como reducción del 10% en tamaño y 15% en densidad, fueron desarrollados para pacientes con tumores GIST en tratamiento con Imatinib (3,4). Estos criterios también se han utilizado para la valoración de la respuesta en pacientes con carcinoma de riñón metastático en tratamiento con antiangiogénicos (5). En la literatura radiológica, la atenuación de tamaño por TAC (Size attenuation CT SACT) y los criterios MASS (morphology, attenuation, size, and structure) han sido desarrollados en pacientes con Cáncer renal metastático, estratificándolos en grupos de favorable, indeterminado y desfavorable (6,7, 8, 9).

Mientras que una reducción del diámetro longitudinal más largo es respuesta según los criterios CHOI, los criterios SACT y MASS establecen una reducción del 20% en la reducción del

diámetro longitudinal mas largo, como criterio dentro de la categoría de “respuesta favorable”. Tenemos que sistematizar los criterios de valoración de respuesta por TAC para utilizar en los tumores renales metastáticos tratados con tratamientos anti diana y que sean capaces de separar los respondedores de los no respondedores, tras tratamiento, con el fin de identificar cuanto antes qué pacientes se van a beneficiar de los mismos.

El PET parece tener un particular valor. Los criterios PERCIST 1.0 deberían servir como punto de partida para utilizar en ensayos clínicos y en la valoración clínica.

Los datos que apoyan el tratamiento combinado en el cáncer renal metastático son limitados. En principio podrían aumentar la tasa de respuestas y obtener importantes remisiones de la enfermedad.

Por otro lado es claro que existiría un aumento de toxicidad y que la presumible disminución de dosis, para minimizar la toxicidad, puede influir en la eficacia de estos fármacos y sus combinaciones. Se puede cuestionar si el aumento de la respuesta que se pueda obtener con tratamientos combinados, compensaría el aumento de la toxicidad.

Varias combinaciones han sido y están siendo evaluadas en ensayos clínicos. Lo ideal es utilizar fármacos con efectos aditivos y/o sinérgicos, con dosis completas. No obstante la toxicidad es el problema mas, importante y se supone que la necesaria reducción, con el fin de evitar toxicidades puede llevar consigo una disminución de la eficacia. Se han visto potenciales beneficios de tratamientos combinados con agentes anti dianas en estudios Fase I/II, que tienen que ser confirmados en futuros ensayos. Las posibles combinaciones están relacionadas con los inhibidores del m-TOR y con Bevacizumab.

No obstante, hasta que estos estudios se completen y confirme el posible valor de algunas combinaciones, el tratamiento secuencial se presume como el tratamiento estándar en el tratamiento del carcinoma renal metastático.

Respecto al tratamiento actual del cáncer renal metastático en el momento actual el tratamiento en primera y segunda línea del cancer de riñon metastatico queda establecido según el esquema adjunto, avalado por la guía NCCN Guidelines 2011, ESMO Clinical Recommendations 2010, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2010, and SOGUG recommendations 2010 (9,10,11 y 12).

Las nuevas estrategias de futuro en el cancer renal avanzado estan orientadas en el desarrollo de nuevos fármacos tanto de moléculas inhibidores de la Tirocin Quinasa, como nuevos anticuerpos monoclonales. Este desarrollo se está realizando no sólo en tratamientos en monoterapia, sino también buscando posibles combinaciones o tratamientos secuenciales que con una toxicidad controlada puedan tener una mayor actividad. En el desarrollo de estas nuevas

estrategias se hace prioritario el conocer los mecanismos de resistencia de estos fármacos con el fin de desarrollar estrategias de tratamiento como pueden ser la combinación de dos o más agentes o el cambio inmediato de fármaco de forma inmediata en el momento que aparece la resistencia. Nuevas pautas de tratamientos secuenciales o alternantes pueden ser el futuro del tratamiento del cáncer renal avanzado.

Treatment Algorithm for Advanced RCC

Setting	Patients	Therapy	Options
First-line	Favorable- or Intermediate-risk	Pazopanib Sunitinib Becacizumab + IFN- α	HD IL-2 Cytokines
	Poor-risk	Temsirolimus	Sunitinib
Second-line	Prior cytokine	Pazopanib Sorafenib	Sunitinib
	Prior VEGF-TKI	Everolimus	

Adapted from NCCN Guidelines 2011, ESMO Clinical Recommendations 2010, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2010, and SOGUG recommendations 2010.

BIBLIOGRAFÍA

- Cowey CL, Fielding JR, Rathmell WK. The loss of radiographic enhancement in primary renal cell carcinoma tumors following multitargeted receptor tyrosine kinase therapy is an additional indicator of response. *Urol* 2010;75:1108–13.
- Krajewski K, Guo M, Van den Abbeele A, et al. Comparison of Four Early Posttherapy Imaging Changes (EPTIC; RECIST 1.0, Tumor Shrinkage, Computed Tomography Tumor Density, Choi Criteria) in Assessing Outcome to Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 59 (2011): 856–862.
- Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760–4.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753–9.
- Van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Haanen JBAG, Boven E. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2010;102:803–9.
- Smith AD, Leiber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR* 2010;194:157–65.
- Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, attenuation, size and structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma.
- Fournier LS, Oudard S, Thiam R, et al. Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT. *Radiology* 2010;256:511–8.
- Escudier B, Kataja V. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 4):iv81-iv82.
- Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2010.
- de Reijke TM et al. *Eur J Cancer*. 2009;45:765-73.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, v.2.2010.
- Escudier, et al. *Cancer*. 2009;115(suppl):2321-2326.
- Rini, et al. *Lancet Oncol*. 2009;10:992-1000.
- Sosman, et al. *Cancer*. 2009;115(suppl):2368-2375.

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO CÁNCER DE PRÓSTATA

Dra. Belén González Gragera. Institut Oncològic H. Son Llàtzer-Manacor (ION), Mallorca.

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica. Esa fuerza es la voluntad.” (Albert Einstein)

HISTORIA CLÍNICA

Varón 68 años sin antecedentes patológicos, hábitos tóxicos o alergias.

En Mayo/03 consulta al médico de cabecera por clínica de Prostatismo obstructivo y ante el hallazgo de un PSA:17, es remitido a Urología donde la exploración detecta una próstata altamente sospechosa (Tacto Rectal: Próstata adenomatosa, grado III-IV, consistencia dura y límites conservados).

Se realiza estudio con pruebas complementarias:

- Ecografía transrectal con biopsia (32cc): LITIASIS PROSTÁTICA en zona transicional, MORFOLOGÍA asimétrica, ZONA TRANSICIONAL heterogénea con calcificaciones, ZONA PERIFÉRICA heterogénea con nódulo hipoecóico, CÁPSULA límites perdidos, VESICULAS SEMINALES pérdida del ángulo vesicopróstático. Toda la zona periférica es hipoecogénica perdiéndose la ecotestructura prostática normal, límites difusos.
- Anatomía Patológica: ADENOCARCINOMA convencional Grado de Gleason: 4+3 = 7/10, Proporción de tejido prostático afecto por el carcinoma: 65 %, Número de cilindros afectados por el carcinoma: 3/3. Invasión perineural: No. Invasión vascular: No. P.I.N: No.
- GGO ósea: Captación sospechosa en ambas palas iliacas.
- TC abdomen superior y pelvis s/c contraste: Próstata de tamaño normal con crecimiento del lóbulo medio, límites mal definidos y signos que sugieren infiltración de la grasa periprostática. No se descarta infiltración de suelo vesical. Adenopatía retroperitoneal paraaórtica izquierda 9 mm y en bifurcación iliaca izquierda de 11 mm.

Lesiones blásticas nodulares en D12, cuello femoral izq. y palas iliacas.

La Valoración diagnóstica fue: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Gleason 7 con PSA: 17, Estadio cT3-4N1M1 (M1óseas) con Semiología urinaria y sin dolor óseo.

El Plan terapéutico planteado: BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO.

OCT/03: Inicia el BAC(Goserelina + Bicalutamida) x 2años (nadir de PSA a los 7m).

JULIO/05: Progresión bioquímica por lo que se realiza Suspensión del Antiandrógeno durante 3 meses sin respuesta de PSA.

Remitido a Oncología en Nov/05: Progresión biológica y radiológica (M1 óseas).

Paciente asintomático (no dolor óseo ni clínica miccional) con ECOG:0 y PSA: 73.

- TAC: Disminución del tamaño de las adenopatías retroperitoneales. Metástasis óseas con cambio en el patrón de afectación
- GGO: acúmulos en cresta ilíaca y L1-L3, otros de <intensidad en hombro dcho y arco costal izq. Bajo
- Rx torax: sin alteraciones

DIC/05: Se decide nueva maniobra hormonal dada la escasa repercusión clínica, con Ketocozol (800mg/12h) + Hidrocortisona x 2 meses con Progresión Bioquímica.

FEBR/06: Realiza 1ª línea de QT Taxotere-Prednisona x 8 ciclos con excelente tolerancia y Respuesta Parcial; se decide stop de QT (desconozco razón) y seguimiento.

ENERO/07: Progresión bioquímica asintomática (ILP: 5m) decidiéndose Retratamiento con Taxotere-Prednisona x 8 ciclos (elevación PSA en los 3 primeros) con escasa Toxicidad (Astenia g.1 y ungueal g.2) y Respuesta biológica sin normalización PSA.

ABRI/08: nueva Progresión bioquímica con escaso intervalo (ILP: 5 meses) por lo que se administra una 2ª(3ª) línea QT Estramustina-VNR x 8 ciclos que completa sin toxicidad específica y control de Ecocardiograma bien: FEVi 65%.

Sí presenta un Cuadro Depresivo en relación a problemas de pareja y la enfermedad: se prescribe Antidepresivo y Psicoterapia con muy buena respuesta.

ENERO/09: Elevación PSA y progresión radiológica (en GGO: aumento de las lesiones óseas) con ILP: 3 meses, por lo que recibe una 3ª(4ª) línea QT Mitoxantrone-Prednisona x 9 ciclos + Acido Zoledrónico.

JULIO/09: Compresión medular (Progresión clínica no Bioquímica).

Ingresa por astenia y anorexia de 1 sem de evolución, no refiere dolores óseos pero sí debilidad en MMII que dificulta la deambulacion, oliguria y estreñimiento.

EF: disminución sensibilidad con nivel sensitivo L1-L2, paraparesia e hiperreflexia. Conserva estado general y no déficit motor en MMSS.

- RMN COLUMNA: Afectación metastásica difusa en raquis.

Compresión medular en D4 por masa de partes blandas epidural en D4-D5. Masa de partes blandas epidural anterior en L4-L5, S2.

Recibe Dexametasona dosis altas + RT paliativa (1 fracción de 5 Gy y 7 fracciones de 3 Gy/f) + Rehabilitación. Se decide el traslado del paciente a Centro Sociosanitario para RHB/Fisioterapia, produciéndose una progresiva recuperación funcional (silla-andador-muletas).

En domicilio desde Oct/10 con seguimiento ESAD: el paciente refiere encontrarse “realmente, muy bien” y no presenta dolor alguno, manteniendo ECOG:1.

AGO/09: durante el ingreso inició la 5ª línea QT Ciclofosfamida-Dexametasona con descenso del PSA durante 5 meses.

FEBR/10: Progresión bioquímica y clínica pero “ganamos de seguir luchando” .

Nnicturia y lumbalgia con paraparesia MMII que precisa nuevo ingreso en H. Paliativos: Dexametasona dosis alta + RHB con nuevo resultado positivo.

Se decide mantener la QT metronómica x 5 meses más aunque presenta elevación progresiva del PSA.

AGO/10: con el paciente ambulatorio y, tras un viaje a “su tierra” inicia otra línea de tratamiento con Bicalutamida dosis altas (150mg/día) que sólo toma 10 días por mala tolerancia. Ingresa por Toxicidad constitucional y deprivación corticoidea.

Se objetiva Progresión tumoral y, en situación Terminal, se traslada a Hospital de Cuidados Paliativos donde es EXITUS en Oct/10 tras una supervivencia de 7 años.

EL PACIENTE DE “LA REGLA DEL 5”

Nació en 1935-Diagnóstico de Ca.próstata el 5/10 de 2003-Hormonorrefractario desde el 2005 y durante 5 años-5 líneas de QT con ILP: 5 meses-EXITUS 10/2010.

Y... con los 5 sentidos puestos en la Vida y en su Enfermedad.

“La causa quinta es la energía: es la capacidad de adaptación que tiene la vida y la naturaleza en cualquier ambiente hostil capaz de transformarlo y hacer de él un lugar habitable mediante una gestión impecable de la energía”.

DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO: “VOLVAMOS SOBRE NUESTROS PASOS...”

(revisión de la literatura adaptada a nuestro caso).

En la actualidad sólo un 5% de los cánceres de próstata se presentan con metástasis al diagnóstico, tratándose de una enfermedad incurable con el objetivo terapéutico de controlar la enfermedad manteniendo la calidad de vida.

Los pacientes con “enfermedad mínima” (M1 en esqueleto axial y ganglios) tienen una SV global de 51 meses y aquellos que alcanzan un nadir de PSA < 0,2 en los primeros 7 meses, obtienen una SV de 75 meses.

El tratamiento inicial y principal es la deprivación androgénica que consigue un control en el 80% pero casi todos los pacientes se harán hormonorresistentes y precisarán otros tratamientos incluida la QT.

El BAC (bloqueo androgénico completo) ofrece un escaso beneficio en SV (mediana de SV: 24-30 meses) sobre la monoterapia pero, con mayor toxicidad y costes (Metaanálisis del PCTCG); un estudio de la Cochrane, recomienda su inicio precoz por una mejora en la mortalidad y reducción de las complicaciones asociadas. Cuando la enfermedad se torna andrógeno independiente, los pacientes pueden responder a otras maniobras hormonales, sin impacto en la SV (1º supresión del Antiandrógeno: 20% RO y luego Ketoconazol: 20% RO).

Posteriormente si progresa y el cáncer de próstata se hace hormonorresistente será subsidiario de QT y otras terapias de soporte, incluidos la RT y los Bisfosfonatos.

En esta situación, la QT estándar en 1ª línea es el Docetaxel, tras demostrar un beneficio de la SV en los 2 grandes EC fase III (SWOG y TAX327), con mejores tasas en pacientes asintomáticos y aquellos que mejoran su dolor y PSA (incluso si éste se eleva inicialmente). El momento de iniciar la QT es algo debatido y en pacientes que no tienen síntomas, viene definido por los factores de mal pronóstico identificados en el metanálisis del TAX327 como es la progresión de lesiones en la gamma ósea o un corto PSADT. Pacientes que responden a taxanos y tienen un intervalo libre suficiente, pueden ser retratados con el mismo esquema, tal y como lo confirmó el estudio ASCENT.

Es frecuente que este tipo de pacientes tratados con 1-2 líneas de QT, mantenga un buen PS y sean candidatos a líneas sucesivas de QT aunque, se desconoce el impacto de las mismas en la SV.

Varios estudios fase II han mostrado actividad sinérgica de la combinación Estramustina-Vinorelbina, con respuestas del PSA hasta 60% y aunque su uso fue en primera línea, bien podía ser empleado en líneas sucesivas tras el Taxotere, en ausencia de una 2ª línea estándar. Asimismo, Mitoxantrone-Prednisona resulta un buen esquema de QT paliativa, a la progresión del taxano; análisis retrospectivos del TAX327 en pacientes tratados con este esquema, mostraron tasas de respuesta del PSA 15% con medianas de SLP 3,4 meses.

Con los resultados del ensayo TROPIC, la FDA ha aprobado el uso de Cabazitaxel en pacientes tratados previamente con Docetaxel, demostrándose un beneficio en SV, así como respuestas y tiempo a la progresión.

El desarrollo de terapias antiangiogénicas en cáncer ha llevado al estudio de dosis metronómicas de QTs convencionales como la CTX, demostrándose beneficio paliativo (sintomático y respuestas) con escasa toxicidad, en pacientes politratados. Por último, varios estudios han evaluado el uso de altas dosis de Bicalutamida en casos resistentes a la castración, con reducción del PSA en 24%.

Cuando hay metástasis en hueso, el Ácido Zoledrónico (con precaución de la ONM e IR), se administra para la prevención de eventos óseos y se habla de un beneficio en la SV en pacientes que normalizan marcadores de recambio óseo, como el NTX.

RESÚMENES DE PONENCIAS



CASO CLÍNICO CÁNCER DE VEJIGA

Dra. María Isabel Sáez Medina. *Servicio de Oncología Médica. H. Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.*

Cáncer de vejiga: histología infrecuente en un paciente de edad temprana.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células pequeñas es una rara presentación de neoplasia de vejiga y representa en su forma pura menos de un 1% del total de los tumores vesicales. La edad media de los pacientes es de unos 67 años, con una fuerte predisposición masculina, y se suele asociar al hábito tabáquico. La mayoría de casos cursan con hematuria y es poco frecuente el desarrollo de síndromes paraneoplásicos. Se suele localizar a nivel de caras posterior y lateral de vejiga y en trígono.

Presenta un curso clínico agresivo y hasta el 65-70% de los pacientes desarrollan metástasis a largo de la enfermedad. Se han reportado tasas de supervivencia a 5 años de entre un 8 y un 40%, dependiendo fundamentalmente del estadio (enfermedad limitada a vejiga y ganglios locorregionales vs extendida) y cumplimiento terapéutico.

No existen recomendaciones estándar de tratamiento para este tipo de tumor. En enfermedad limitada han sido utilizadas en las distintas series publicadas diferentes combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia y los resultados son difíciles de comparar. La quimioterapia parece tener un papel bien definido, ya que ha mostrado en estos estudios una ventaja en supervivencia. Sin embargo permanece sin determinar cuál es el tratamiento local más óptimo y el momento más adecuado para su realización.

CASO CLÍNICO

Paciente de 38 años, sin antecedentes de interés salvo ex tabaquismo y ex adicción a drogas por vía parenteral hasta hace 9 años en tratamiento actual con metadona.

Consulta en varias ocasiones por disuria persistente, siendo diagnosticado de ITU y prostatitis aguda sin mejoría tras tratamiento antibiótico. Posteriormente presenta episodio de retención aguda de orina con hematuria franca y es ingresado para estudio.

En el Servicio de Urología se realizan las siguientes pruebas complementarias:

1. Ecografía: masa vesical en cara posterolateral izquierda.
2. Cistoscopia: neoformación de aspecto sólido y de gran tamaño, localizada en cara lateral izquierda.
3. TAC toracoabdominopélvico: vejiga repleccionada con presencia de masa en pared posterolateral izquierda, de crecimiento intraluminal, de aproximadamente 6.1 x 5 cm; infiltra pared vesical y grasa perivesical y no parece englobar el uréter. En el tórax se aprecia en el parénquima cambios de enfisema.

Se practicó RTU con hallazgos de gran neoformación vesical de 6 cm de aspecto sólido e infiltrante en cara lateral izquierda, con el hallazgo anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas que infiltra la capa muscular.

Se completó estudio con TAC craneal y Gammagrafía ósea, que fueron negativas para enfermedad tumoral.

CASO CLÍNICO DE CÁNCER RENAL

Dra. María José Méndez Vidal. Servicio de Oncología Médica. H. Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Hombre de 48 años sin antecedentes de interés que tras episodio de hematuria es diagnosticado de masa renal derecha. Tras estudio de extensión normal se interviene en julio de 2006 mediante nefrectomía radical no presentando complicaciones en postoperatorio. El resultado patológico fue:

CARCINOMA RENAL DE CELULAS CLARAS

- Tamaño: 8 cm.
- Grado nuclear: 3 de Fuhrman
- Necrosis tumoral: 1/+++
- Afectación capsular o perirrenal: No
- No afectación vascular hilar.
- No afectación de pelvis.
- TNM: T2.
- Suprarrenal y riñón no tumoral sin alteraciones significativas.

Continúa seguimiento en Urología y en TC de Abril de 2008 se aprecia una recidiva única en pelvis renal derecha que se reseca. El resultado patológico fue de:

“MASA PERITONEAL”: RECIDIVA DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

- Tamaño: 9x5'5x3 cm.
- Grado nuclear 3.
- Crecimiento: infiltrativo.
- Necrosis: no.
- Hemorragia (+)
- Reacción linfoplasmocitaria (+).
- No afectación vascular. Tejido fibroadiposo infiltrado focalmente por carcinoma renal de células claras (foco de 4x3 mm, de grado nuclear 3. No necrosis).

Continúa seguimiento y dos meses después presenta dolor en antebrazo izquierdo. Presentaba una analítica con Hb normal, LDH 230. Plaquetas, y leucocitos normales. seguimiento refiere dolor en brazo continuo que no cedía con antiinflamatorios. Se solicita rx simple apreciándose lesión lítica en húmero. Se solicita gammagrafía ósea y TC que confirman los hallazgos. Se plantea el caso en comité multidisciplinar.



VI Reunión Nacional de Avances en Cáncer de Próstata, Cáncer Renal y Cáncer de Vejiga

Guadalajara, 16 y 17 de Junio de 2011

Comunicación oral



C.O.-1. PAPEL DE LOS MICROARNs COMO BIOMARCADORES DE DETECCIÓN DE MICROMETÁSTASIS EN TUMORES GENITOURINARIOS

Dra. V. Medina Villaamil. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. M. Valladares Ayerbes. *Servicio de Oncología Médica. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dra. I. Santamarina Caínzos. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. G. Aparicio Gallego. *INIBIC. CHU A Coruña, A Coruña. España.*

Dr. L. M. Antón Aparicio. *Servicio de Oncología Médica. CHU A Coruña, A Coruña. España. Y Departamento Médico UDC, A Coruña. España.*

INTRODUCCIÓN:

Los miARNs son ARNs reguladores de pequeño tamaño que no codifican para proteínas. Muchos de los miARNs que se conocen actualmente, están localizados, dentro del genoma, en zonas relacionadas con el cáncer, estas regiones cromosómicas se corresponden con una tasa alta de alteraciones citogenéticas. Evidencias recientes indican que los miARNs pueden funcionar como supresores de tumores y oncogenes. La detección de células tumorales circulantes (CTC) proporcionaría información diagnóstica y pronóstica en los tumores genitourinarios (TGU). En este sentido los miARNs podrían constituir una nueva y prometedora clase de biomarcadores para la detección de CTC. El objetivo de este trabajo es el estudio de microARNs como marcadores de CTC en sangre de pacientes afectados de TGU: próstata, riñón y vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para testar miARNs como biomarcadores de CTC en TGU llevamos a cabo una búsqueda in silico usando bases de datos libres como Sanger miRBase, microRNA.org, miRNAMap, smiRNAdb, GeneHUB-GEPIS combinando análisis de perfiles de expresión en TGU pero ausentes en el sistema hematopoyético. Los datos obtenidos de esta búsqueda fueron verificados in vitro usando las líneas tumorales: HT1376 y HT1197 (vejiga), VCaP y LNCaP (próstata) y ACHN y A704 (renal); líneas celulares hematopoyéticas, tejidos de TGU (n=6) y muestras de sangre obtenida de pacientes sanos (n=19). Mediante qRT-PCR se realizó la amplificación de aquellos microARNs candidatos.

RESULTADOS:

El análisis bioinformático incluyó microARNs específicos de tejido y oncogénicos indicando que los microARNs: miR-31, miR-136, miR-133a, miR-145, miR-187, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-368 y hsa-let-7c estaban sobreexpresados en TGU. Destacar la expresión relativa 6 veces mayor del miR-31 en líneas de vejiga respecto a la sangre sana, el miR-200c 10^4 en tejido de tumor renal que en sangre sana y, finalmente hsa-let-7c presentó una expresión 3 veces mayor en tumores de próstata que en sangre sana periférica.

CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos sugieren que el abordaje bioinformático como primer paso para identificar posibles biomarcadores en TGU para detectar CTC es una herramienta útil. Actualmente nuestro grupo trabaja activamente en el proceso de clarificar el potencial de los microARNs seleccionados como marcadores de CTC así como su papel diagnóstico y pronóstico.

Este trabajo está financiado por: PI07/0477 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III. La investigación en nuestro laboratorio está sostenida por la “Fundación do CHUAC”.

VI Reunión Nacional de Avances en Cáncer de Próstata, Cáncer Renal y Cáncer de Vejiga

Guadalajara, 16 y 17 de Junio de 2011

Posters



COMUNICACIONES DE CÁNCER DE PRÓSTATA

P.-1. MUCINOUS CARCINOMA WITH SIGNET-RING CELLS (MCSRC) OF THE PROSTATE AND RESPONSE TO BIOCHEMOTHERAPY

Dra. Natalia Fernández. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

Dra. Milena Roldán. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

Dr. María Quindós. *Medical Oncology Department, CHU A Coruña, A Coruña. Spain.*

INTRODUCTION:

Carcinoma of the prostate gland is the most common visceral malignant tumour affecting adult males. Conventional acinar adenocarcinoma represents the large majority (as many as 95%) of the tumours with the characteristic histological features and acinar differentiation. Primary Signet-Ring Cell Carcinoma (SRCC) of the prostate is extremely rare.

MATERIAL AND METHODS:

A 65-year-old patient was diagnosed with mucinous carcinoma with signet-ring cells (MCSRC) T3b No Mo. Sextant needle biopsies revealed an adenocarcinoma of low-differentiation mucinous cell appearance positive for prostate specific antigen (PSA), alcian blue and cytokeratin CK 20 (CK 7 was negative). The patient's levels of serum markers were as follows: PSA/s 6,6 ng/ml (normal ≤ 4 ng/ml); PSA/free 1,9 ng/ml, PSA/complexed 3,50 ng/ml, PSA/f /PSA/s ratio 0,29, and CEA 3,40 ng/ml. CT scan and magnetic resonance of the prostate were performed showing tumour infiltration of the whole gland, including both seminal vesicles. Radiological tests showed no evidence of metastases. Neo-adjuvant cytostatic therapy with Taxotere® plus platinum (5 cycles) was initiated prior to radical surgery. After radical cystoprostatectomy, the patient had no evidence of disease with a good quality of life. Over the next 8 months serum PSA and PAP were negative but CEA was positive (859 ng/ml). CAT scan showed bone disease. K-ras gene test result was wild type.

RESULTS:

A patient with signet-ring cell adenocarcinoma of the prostate presented a complete response to metastatic bone disease after cytostatic treatment with FOLFOX+anti-EGFR (7 cycles) with good tolerance to the treatment and good quality of life.

CONCLUSIONS:

The present case is the first to be treated with a colorectal chemotherapy schedule with a satisfactory response and clinical efficacy. In summary, the treatment of MCSRC with FOLFOX +anti-EGFR seems to be effective (completely response) with acceptable treatment-related morbidity for this rare prostate cancer subtype.

P.-2. PROLIFERACIÓN ACINAR FOCAL ATÍPICA EN LA BIOPSIA TRASRECTAL AMPLIADA: SIGNIFICADO E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Dr. Bogdan Nicolae Pietricica. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Antonio Rosino Sánchez. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Julián Tudela Pallarés. *Servicios de Urología y Anatomía Patológica, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Dr. Emilio Izquierdo Morejón. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Raúl Montoya Chinchilla. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. María del Carmen Cano García. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

Dr. Guillermo Hidalgo Agulló. *Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

INTRODUCCIÓN:

ASAP (atypical small acinar proliferation) se presenta como focos sospechosos pero no diagnósticos de malignidad y es considerado uno de los factores predictores de neoplasia.

OBJETIVOS:

Principal: Evaluar la tasa de detección de carcinoma.

Secundarios: Determinar la incidencia de ASAP y establecer la importancia de nuestro protocolo de biopsias.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un análisis de casos retrospectivo de los pacientes diagnosticados de ASAP en una primera biopsia realizada por aumento de PSA desde Diciembre 2008 hasta Octubre 2010 en nuestro hospital, evaluándose la relación con el cáncer de próstata en las rebiopsias con saturación del cuadrante.

RESULTADOS:

En nuestro centro aplicamos un protocolo de biopsias ampliadas bajo anestesia local, de 12 a 16 cilindros y las muestras se remiten por cuadrantes: ápex, base, lateral y medial. En las rebiopsias por ASAP realizamos saturación (3-4 cilindros) del cuadrante afecto. En el periodo estudiado se han realizado 598 biopsias. Hemos identificado 21 pacientes con ASAP sin carcinoma que se han biopsiado de nuevo. La edad media de estos enfermos ha sido de 67 años y el PSA medio de 8,75 ng/ml. En las rebiopsias se ha diagnosticado carcinoma prostático en 10 pacientes (47%): 8 Gleason 6 y 2 Gleason 7 (3+4). 6 (60%) de las muestras positivas para neoplasia afectaban el lóbulo contralateral, 3 (30%) el mismo lóbulo y solo 1 (10%) el mismo cuadrante.

CONCLUSIONES:

Los resultados de nuestra serie coinciden con los de la literatura, mostrando una alta asociación del ASAP con cáncer prostático e indicando la necesidad de seguimiento de estos pacientes con biopsias transrectales a los 3-6 meses. Hasta ahora la saturación en la rebiopsia del cuadrante afecto no ha mostrado su importancia al contrario de lo que se refleja en la literatura.

P.-3. MICROCARCINOMA PROSTÁTICO EN LA BIOPSIA TRANSRECTAL AMPLIADA

Dr. Bogdan Nicolae Pietricica. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Dr. Antonio Rosino Sánchez. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Dr. Alberto Giménez Bascañana. Servicios de Urología y Anatomía Patológica, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Dr. Emilio Izquierdo Morejón. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Dr. Raúl Montoya Chinchilla. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Dr. María del Carmen Cano García. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Dr. Guillermo Hidalgo Agulló. Servicio de Urología, H. General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

INTRODUCCIÓN:

En la actualidad se diagnostican cada vez más tumores prostáticos de bajo volumen y potencialmente insignificantes cuyo manejo no está todavía claro.

OBJETIVOS:

Analizar las características clínicas de los microcarcinomas en relación con la pieza de prostatectomía y describir la incidencia y el manejo clínico en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Realizamos un análisis de casos retrospectivo de los hombres diagnosticados de microcarcinoma desde Diciembre 2008 hasta Octubre 2010. Se evaluó: PSA, edad, tacto rectal, ecografía transrectal, hallazgos histológicos comparándolos con las piezas de prostatectomía.

RESULTADOS:

Consideramos "carcinoma de volumen mínimo" o "microcarcinoma" los focos en un solo cilindro de <1mm y grado \leq Gleason 6 en las biopsias ampliadas (12-16 cilindros). El diagnóstico se confirma por otros patólogos en sesión clínica. Se identificaron 24 pacientes con estos criterios. La edad media fue de 66,8 años y el PSA medio de 11,21 ng/ml. El tacto rectal fue sospechoso en 1 caso pero en la ecografía transrectal no se visualizaron nódulos. Se realizó prostatectomía de entrada en 10 pacientes y radioterapia en 7. En 6 casos se optó por vigilancia y en uno se realizó nueva biopsia con cirugía radical posterior.

Piezas de prostatectomía:

Grado pT:

- pT2a: 6 casos (55%).

- pT2b: 1 (9%).
- pT2c: 3 (27%).
- pT3a: 1 (9%).

Gleason:

- 6: 9 casos (82%).
- 7: 1 caso (9%).
- 9: 1 caso (9%).

Tumor clínicamente insignificante definido como:

- pT2a y Gleason 6: 6 casos (55%).
- <5 mm y Gleason 6: 4 casos (36%).

CONCLUSIONES:

En muchos casos se trata de tumores insignificantes, pero aún no existe un algoritmo diagnóstico para identificar aquellos enfermos susceptibles de vigilancia activa. Si la proponemos hay que explicar al paciente un riesgo de ~20% de casos con estadio avanzados o Gleason ≥ 7 .

COMUNICACIONES DE CÁNCER DE VEJIGA

P.-4. EXPERIENCIA CLÍNICA CON VINFLUNINA EN CARCINOMA UROTELIAL

Dra. Sonia Maciá Escalante. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*

Dra. Cristina Llorca Ferrandis. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*

Dra. Asunción Juárez Marroquí. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*

Dra. Sara Basco Mollá. *Servicio de Oncología Médica. H. General de Elda. Alicante.*

Dra. Marina Real Pasinello. *Servicio de Farmacia. H. General de Elda. Alicante.*

INTRODUCCIÓN

La vinflunina es un alcaloide de la vinca semisintético que ha demostrado actividad sobre varios tumores sólidos, incluyendo el carcinoma de células transicionales del urotelio^{1,3}. Un estudio fase III comparando vinflunina versus el mejor tratamiento de soporte en segunda línea y sucesivas, demostró un beneficio en supervivencia global en el brazo de la vinflunina².

Aportamos una serie de casos de 5 pacientes, con nuestra experiencia clínica con vinflunina en carcinoma de vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes con carcinoma de vejiga que recibieron vinflunina en segunda línea y sucesivas durante el año 2010.

RESULTADOS

Durante el año 2010, 5 pacientes recibieron vinflunina: 1 mujer y 4 hombres. 2 de ellos recibieron vinflunina en segunda línea, el resto en sucesivas. 2 pacientes presentaron respuesta clínica (uno de ellos, respuesta completa). 2 pacientes progresaron tras 2 ciclos de tratamiento, y el quinto paciente falleció en el contexto de un ingreso por pancitopenia postQT tras desarrollar una insuficiencia cardiaca congestiva.

De los pacientes que respondieron, ambos presentaban metástasis únicamente ganglionares. Uno de ellos presentó respuesta tras tercer ciclo, con beneficio clínico, y progresión menor tras sexto. El segundo paciente presentó respuesta completa tras tercer ciclo, pero ingresó por sepsis con mejoría muy lenta, por lo que no se reinició.

CONCLUSIÓN

Los pacientes que recibieron vinflunina habían recibido en su mayoría 3 o más líneas de tratamiento previamente. La mediana de SLP fue de 8 semanas. Aquéllos que mejor respondieron presentaban metástasis únicamente ganglionares.

REFERENCIAS:

- ¹ Gerullis H, 2011 Vinflunine: a fluorinated vinca alcaloide for bladder cancer therapy. *Drugs today*. Jan; 47(1):17-25
- ² Bellmunt Molins J, von del Maase H, Theodore C, et al, 2008. Randomised phase III trial of vinflunine plus BSC versus BSC alone as second line therapy afeter a platinum containing regimen in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol*, 26(20 Suppl): Abstract 5028
- ³ Gerullis H, Ecke T, Eimer C, Wishani M, Otto T, 2011. Vinflunine as second line treatment in platin-resistant metastatic urothelial carcinoma: a review. *Anticancer drugs*. *Anticancer drugs*. Jan 22(1):9-17

P.-5. PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE VEJIGA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Dra. Aránzazu González Vicente. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Beatriz González Astorga. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Cynthia González Rivas. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Victoria Castellón Rubio. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. Jesús Soberino García. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Raquel Luque Caro. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Carmen Sánchez Toro. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dra. Encarnación González Flores. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. Juan Ramón Delgado Pérez. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

El carcinoma microcítico de vejiga, como el de pulmón, es una entidad de mal pronóstico que presenta un comportamiento clínico agresivo, metastatizando precozmente. El tratamiento óptimo de estos pacientes no está establecido. Los pacientes que reciben esquemas con platino tienen un mejor pronóstico. El objetivo de este estudio es analizar las diferentes modalidades terapéuticas M carcinoma microcítico de vejiga localmente avanzado.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Presentamos 3 casos de tumores microcíticos de vejiga, estadio avanzado tratados en nuestro hospital.

RESULTADOS:

Los tres pacientes fueron catalogados como carcinoma microcítico de vejiga localmente avanzado sin metástasis a distancia. En el primero el tratamiento consistió en cistectomía radical y quimioterapia adyuvante; sin evidencia de enfermedad a los 5 años. Los otros dos recibieron quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concurrente; sin evidencia de enfermedad a los 3 años y a los 3 meses de fin de tratamiento, respectivamente. En los tres el esquema de quimioterapia fue platino-etopósido.

CONCLUSIÓN:

Esta entidad es de difícil manejo terapéutico debido a la escasa literatura ya la falta de estudios prospectivos randomizados. No hay un tratamiento estándar y las recomendaciones de manejo se extraen de casos individuales, de revisiones retrospectivas de series de casos o del tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón. La alta tasa de recaídas tras tratamientos locales sugiere que la quimioterapia aporta beneficio.



P.-6. UN TUMOR POCO FRECUENTE EN UNA LOCALIZACIÓN INUSUAL

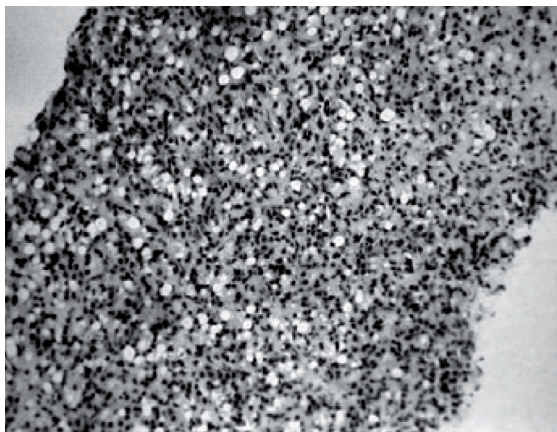
Dra. M^a Belén González Gragera. Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.

Dr. Julio Roberto Velásquez. Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.

Dra. Susana Pardo Barro. Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.

Dr. Fernando Terrasa Sagrista. Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.

Dr. Carlos Gutiérrez. Servicio de Oncología Médica. H. Son Llatzer. Baleares. Palma de Mallorca.

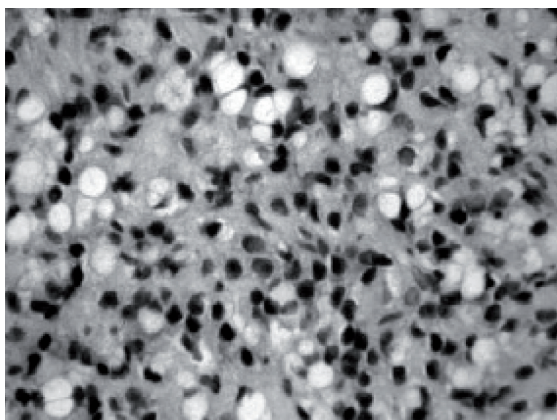


INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El Adenocarcinoma primario de vejiga con células en anillo de sello (“linitis plástica vesical”) es un tumor muy raro que obliga a descartar su origen en otra localización. Existen formas mixtas con ca.transicional y se diagnostica tardíamente por su crecimiento subepitelial invadiendo difusamente vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS:

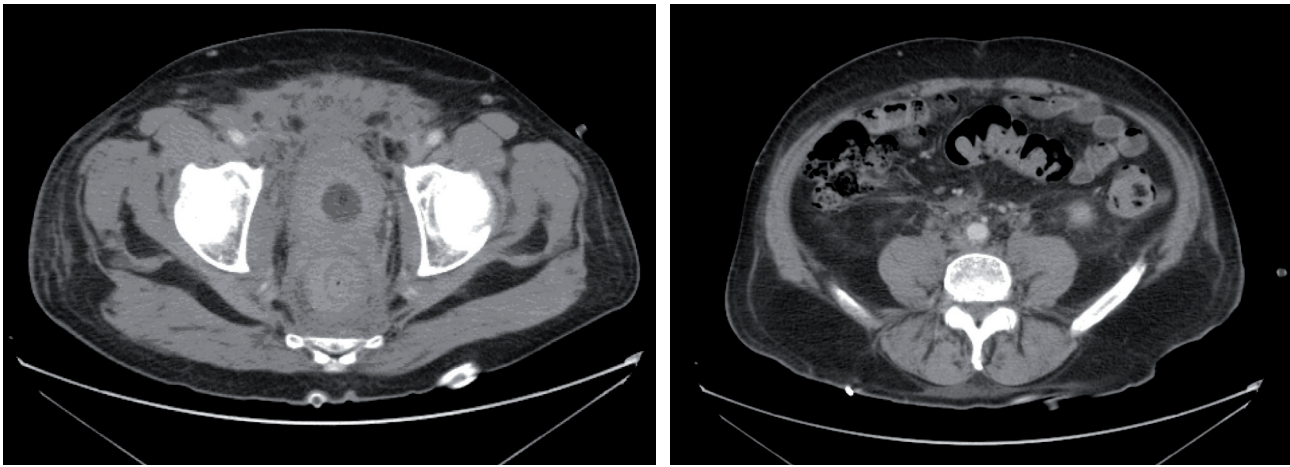
Presentamos el caso de un varón de 60 años con polaquiuria e incontinencia, que se diagnostica de: Carcinoma células en anillo de sello vesical (no intestinal), Estadio cT4NOM1 (infiltración perivesical y mesorrecto, prostática, retroperitoneal y cava) con elevación de MT (CEA:32, Ca19.9-6128) y Fracaso renal agudo obstructivo (Nefrostomía bilateral).



RESULTADOS:

Realiza QT paliativa: DCF (Docetaxel, Carboplatino y 5-Fu en IC x 5 días) cada 21 días. Revaluación tras 3 ciclos: Respuesta Parcial clínica (mejoría de abdominalgia y linfedema), bioquímica (CEA:2, CA 19.9:210) y radiológica (desaparición infiltración retroperitoneal, reducción engrosamiento rectal/vesical) por lo que recibió hasta 6 ciclos con Estabilización radiológica y Progresión biológica.

Toxicidad post-QT que obligó a retrasos/reducción de dosis e ingresos hospitalarios: hematológica g.4 (neutropenia febril, anemia, trombopenia), digestiva g.4 (mucositis, diarrea, vómitos), Sepsis urinaria, Infección port-a-cath y Fungemia, Monoartritis de rodilla e IRC.



Empeoramiento clínico (empastamiento suprapúblico, edema genital, vómitos y dolor), elevación MT (CEA:318, CA 19.9:79524) y progresión tumoral radiológica (carcinomatosis peritoneal, espacio Retzius y mesorrecto).

EXITUS (Sepsis urinaria, obstrucción intestinal) a los 10 meses del diagnóstico.

CONCLUSIÓN:

El adenocarcinoma de células en anillo de sello, supone menos del 2% de los tumores de vejiga y es el de peor pronóstico. Tiene mayor tendencia a producir metástasis por lo que la cirugía no es curativa y además, se considera resistente a RT y QT. Tampoco existe un régimen de QT definido y está basada en la experiencia de otros tumores (CDDP-5Fu y M-VAC).

Su pronóstico es infausto y más del 50% de pacientes fallecen en el primer año del diagnóstico.