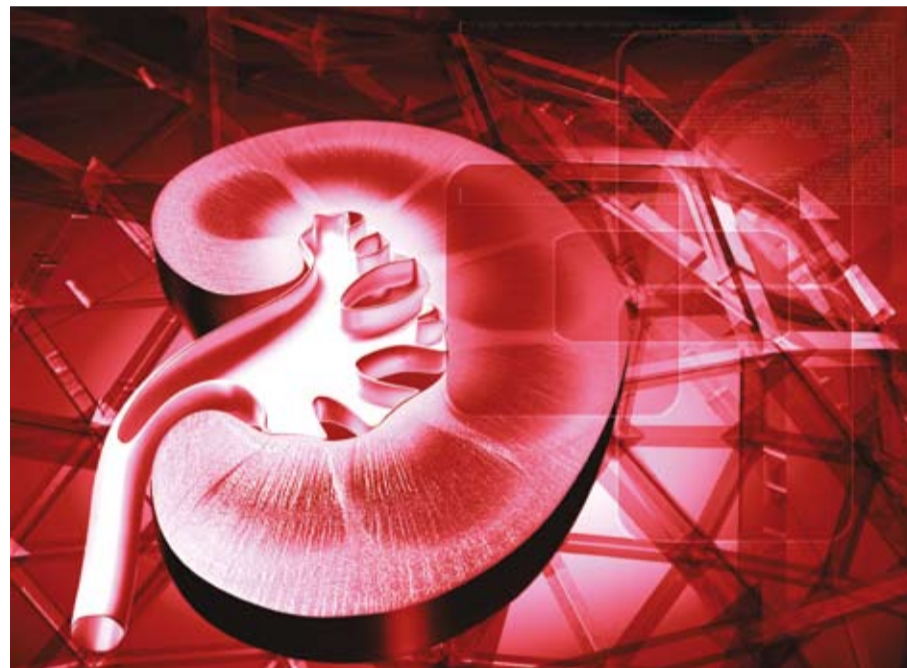


MEDICAMENTOS

Nuevos retos en cáncer renal metastásico (mRCC)

La oncología renal debe empezar a considerar la utilización de la mejor evidencia disponible sobre medicamentos para aprovecharlos al máximo, en lugar de buscar razones para no usar medicamentos eficaces en mRCC.

POR DR. MAURICIO LEMA*



El ejercicio de la oncología clínica hoy es, sin duda, más emocionante que en el pasado. Nuestra capacidad para entender nuevos mecanismos biológicos que favorecen la proliferación celular, y la habilidad para manipularlos para el beneficio de los pacientes son cada vez más profundos y diversos, respectivamente. No creo que haya ninguna área de la oncología donde esta realidad sea más evidente que la evolución en el tratamiento del cáncer renal metastásico mRCC de células claras (que constituye el 70-90% de los cánceres renales). El panorama hasta hace

menos de 8 años era sombrío. En ese entonces, la supervivencia a largo plazo se limitaba a aquellos pacientes que recibían interleucina-2 en altas dosis (1). Este tratamiento ofrece a pacientes muy seleccionados, y luego de una elevada toxicidad, una modesta probabilidad de "curación" – de aproximadamente 10-16%. Las toxicidades inherentes a la interleucina-2, las exigencias logísticas para este tratamiento, y el elevado costo del tratamiento han hecho que esta modalidad sólo sea disponible para una fracción minoritaria de pacientes con mRCC. Los demás pacientes eran tributarios a terapia con

interferón alfa con resultados mucho menos satisfactorios: supervivencia libre de progresión de unos 5 meses, asociado a una supervivencia global de unos 11 meses (2). Todo lo anterior cambió con la manipulación de nuevas dianas moleculares identificadas como relevantes para la biología de los carcinomas de células claras del riñón: la angiogénesis y la mTOR.

La importancia de la angiogénesis para la historia natural del mRCC de células claras se sospechó por muchos años. La presencia en la mayoría de los pacientes con mRCC de la mutación inactivante del gen supresor de tumores VHL que simula un estado de hipoxia relativa, desencadena – entre otras cosas – la neoformación de vasos sanguíneos. La angiogénesis en mRCC es impulsada por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés). Por ello no sorprende que las estrategias antiangiogénicas hayan sido utilizadas en mRCC, y que hayan sido exitosas. El VEGF circula en la sangre y estimula su(s) receptor(es) en las células endoteliales, desencadenando proliferación, con formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La utilización de bevacizumab demostró en estudios fase II actividad en pacientes con mRCC (3), dando origen a una verdadera avalancha de estudios con medicamentos antiangiogénicos en cáncer renal. La mayoría de estos medicamentos son inhibidores de tirosina kinasas (TKI, por sus siglas en inglés). Los TKI se distinguen del bevacizumab por tener otros efectos en las células, con implicaciones potenciales en la eficacia, así como en la toxicidad de estos medicamentos.

Otra vía reconocida en la biología del cáncer renal es la mTOR (por sus siglas en inglés, Mammalian Target of Rapamycin), una proteína



→ Doctor Mauricio Lema

citoplasmática que sirve de empalme entre las señales de crecimiento extracelular y el núcleo donde se activan las señales transcripcionales que la ejecutan. De esta forma hace parte de las vías de transducción de señales. La inactivación de la mTOR ha sido utilizada en otras áreas de la medicina, especialmente para inducir inmunosupresión. Al igual que con los medicamentos antiangiogénicos, varios inhibidores de la mTOR han sido explorados demostrando su eficacia en pacientes con mRCC. El primer ejemplo fue el uso de Temsirolimus – un inhibidor de la mTOR – que demostró incremento en la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), y la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) en pacientes con mRCC de alto riesgo de la escala de MSKCC (o de Motzer) (4) al compararlo con placebo en el estudio Global ARCC (5). Más recientemente, se ha establecido que el everolimus – otro inhibidor de la mTOR – es eficaz en pacientes con mRCC refractario a TKIs como demostró el estudio RECORD-1 (6).

La evidencia nos ha enseñado varias cosas: 1. la incorporación de medicamentos antiangiogénicos nos incrementa en forma sustancial la PFS. El sunitinib incrementa la PFS a aproximadamente 11 meses (comparado con 5 meses con interferón) (7, 8). La OS del grupo que recibió sunitinib fue de 26 meses en este importante estudio (7). La combinación Bevacizumab más interferón también incrementa en forma dramática la PFS al compararlo con interferón monoagente (8). El pazopanib demostró beneficio en todos los parámetros relevantes al compararlo con placebo (9). Este estudio fue criticado por la incorporación de placebo. En un estudio pequeño, el sorafenib no mostró beneficio al compararlo con interferón, resaltando

REFERENCIAS

- Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 23: 832-841.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13:688-696, 1995.
- Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: Treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 11:1368-1375, 1993.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. *N Engl J Med* 2003 349: 427-434.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al, the Global ARCC Trial, Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007 356: 2271-2281.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007 356: 115-124.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al, for the AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *The Lancet* 2007; 370:2103-2111.
- T. E. Hutson ID, Davis JP, Machiels PL, et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5031.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al, the TARGET Study Group, Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007 356: 125-134.
- Schwarzberg T, et al. ISBTC 2007. Abstract.
- Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. AVOREN Investigators. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-α2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5020).
- Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: retrospective analysis in 90 patients [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;25(18 suppl):Pages. Abstract 5038.
- Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2009;115(10 suppl):2321-6.

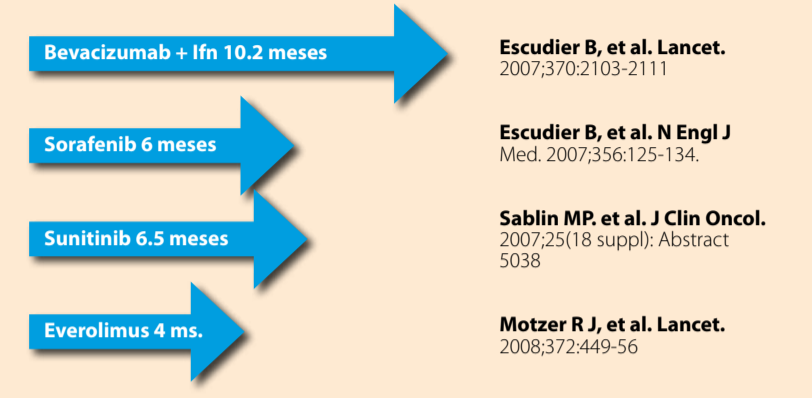


la importancia de la realización de estudios clínicos en oncología. 2. El uso de sorafenib, o everolimus en pacientes que progresan a primera línea constituyen herramientas de reconocida eficacia en estudios clínicos bien realizados (6, 10). 3. Como se mencionó previamente, en pacientes con mRCC de alto riesgo por la escala del MSKCC el uso del Temsirolimus fue superior al interferón. El temsirolimus no está disponible en Colombia y con la adquisición de Wyeth por Pfizer veo dudosa la comercialización de este agente ya que el sunitinib es de Pfizer. 4. La necesidad de planear más de una línea de tratamiento en mRCC se insinúa con la observación de que los pacientes asignados a interferón en el estudio de Sunitinib vs. Interferón que no recibieron segunda línea tuvieron una supervivencia mediana de 13 meses – similar a la observada en controles históricos. 5. La OS no es un desenlace que discrimine eficazmente entre las diferentes estrategias en primera línea en mRCC en estudios que no tengan un control estricto sobre las líneas de tratamiento subsecuentes. Por lo anterior, el desenlace que se considera apropiado para hacer las comparaciones entre las diferentes tecnologías es la PFS.

Es así como actualmente tenemos varios agentes nuevos con eficacia demostrada en mRCC: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus y everolimus. En Colombia tenemos acceso a los primeros tres, y próximamente tendremos acceso al everolimus (que ya está disponible para uso compasivo, según me informa el fabricante-Novartis). Pero esta

"riqueza" de nuevos medicamentos, pone en evidencia lo que yo creo es el reto más grande que tiene el oncólogo: ¿Cómo realizar la mejor integración de TODAS estas moléculas (o del mayor número de ellas) dentro de la estrategia de manejo de los pacientes con mRCC? ¿Cuál es el mejor orden para el uso de estos medicamentos? ¿Cómo explotar todo el armamentario terapéutico de la manera más eficaz? Aquí la evidencia que tenemos es mucho menos robusta que la previamente citada, y tenemos que hacer uso de observaciones que se han realizado en los últimos años. Sabemos, por ejemplo que el uso de interleucina 2 en altas dosis luego de primera línea se asocia a una morbimortalidad cardíaca prohibitiva (11). Tenemos evidencia de que la atenuación de dosis de interferón junto con el bevacizumab no parece impactar negativamente en la supervivencia libre de progresión o global, y que la supervivencia de los pacientes con mRCC sin metástasis hepáticas parece ser muy alta con la combinación bevacizumab más interfeón (12). Más interesante aún, el análisis del subgrupo de 113 pacientes asignados a Bevacizumab más interferón que posteriormente recibieron TKIs exhibió una supervivencia mediana de 38 meses, aunque debemos ser cautelosos pues se trata de un análisis de subgrupo post-hoc (12). Tenemos evidencia de que tanto el sunitinib como el sorafenib son activos en segunda, o tercera línea. En un estudio pequeño en primera línea se encontró que la secuencia Sorafenib seguida por Sunitinib es claramente superior

Terapia secuencial en Cáncer Renal Metastásico



Supervivencia libre de progresión
27.1 meses

a la opuesta, con una muy interesante PFS del sunitinib luego del sorafenib (13).

Todas estas observaciones pueden ser objeto de estudios prospectivos, pero tenemos los pacientes aquí, y ahora. ¿Qué hacer con ellos? Mientras se dilucida el panorama, considero que debemos modificar nuestra estrategia de manejo para el paciente con mRCC, incorporando de la oncología de colon y recto el concepto de "continuum of care" en la que se consideren

los escenarios para el uso del mayor número posible de medicamentos eficaces en mRCC, en el mayor número de pacientes posibles, y desde el principio (Figura 1) – como sugiere B. Escudier en una publicación reciente (14), y como fue discutido en el último ECCO en Berlín. ■

* Médico Oncólogo Clínico-Universidad de Miami. Clínica de Oncología Astorga-Medellín

CÁNCER DE SENO

Los análisis revisan el beneficio del taxano en el cáncer de mama

Las mujeres con cáncer de seno con el subtipo basal más agresivo sí ven beneficios con la adición de paclitaxel a la quimioterapia.

De acuerdo con un estudio presentado en el reciente Simposio de Cáncer de Mama de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), las mujeres con el subtipo molecular más común de cáncer de mama no se benefician de la adición de paclitaxel a la quimioterapia, pero las mujeres con el subtipo basal más agresivo sí ven beneficios.

Los investigadores afirmaron que las pacientes con subtipo basal vieron una reducción de 25% en la recaída con paclitaxel (HR 0.75, P=0.033) durante un seguimiento a largo plazo en el análisis del estudio 9344 del Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB).

El medicamento no beneficia a las mujeres con el subtipo Luminal A receptor de estrógeno positivo más común, usualmente de bajo grado y de crecimiento lento.

"Si una paciente es ER [receptor de estrógeno]-positiva pero no tiene otros factores moleculares de riesgo de expresión de HER2 o una tasa alta de proliferación, probablemente no necesita la adición de paclitaxel a la quimioterapia", dijo Torsten O. Nielsen, MD, PhD, de la Universidad de British Columbia en Vancouver.

Este grupo usó una alta producción de micro-arsenales de tejido para determinar las características moleculares del tumor, una técnica que no es práctica a nivel del paciente individual.

Sin embargo, las prácticas de la comunidad rutinariamente ya tienen la información básica detrás de los subtipos con los ensayos de ER y de HER2, comentó Deanna J. Attai, MD, del Center for Breast Care y Providence St. Joseph's Medical Center en Burbank, California.

Lori Pierce, MD, de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, llamó a estos resultados como importantes para la práctica clínica. "Los métodos usados ayudarán a los médicos a seleccionar aquellos cánceres de mama que puedan responder a las quimioterapias específicas y apartar a las pacientes que no pueden o que no responderán," dijo Pierce.

Los reportes anteriores del estudio CALGB establecieron los regímenes de quimioterapia con inclusión de taxanos en la práctica de rutina para las mujeres con alto riesgo de recaída, pero sugirieron que las pacientes con cáncer de mama HER2-negativo, ER-positivo no se benefician.

Los especímenes analizados de 2,039 de los 3.121 sujetos del estudio, cuyos resultados fueron representativos del estudio como un todo,



usando los micro-arsenales de tejido y un panel de inmunohistoquímica para ER, HER2, Ki67, citoqueratina 5/6 y receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El subtipo más comúnmente encontrado fue el Luminal A, en 790 mujeres. El subtipo Luminal B similarmente ER-positivo, pero de crecimiento más rápido también fue común, contando por 340 de los casos de cáncer de mama. El subtipo HER2-enriquecido contó por 221, el principalmente basal por 444, y el subtipo agresivo ER-/HER2-/no-basal por 93.

Estos subtipos "intrínsecos" predijeron significativamente el pronóstico en un análisis multivariable (P<0.001). Junto con el tipo basal que se benefició de la adición de paclitaxel en el estudio, el 20% con cánceres HER2-positivos

parecieron ver una ventaja de sobrevida libre de recaída, afirmaron los investigadores.

Sin embargo, el gran número de cánceres Luminales A y el pequeño grupo con tumores ER-/HER2-/no-basales fracasaron en obtener un beneficio significativo de la adición del taxano al régimen de quimioterapia.

Aunque estos resultados fueron de un estudio retrospectivo, señaló la doctora Deanna J. Attai, el tamaño y la calidad del estudio fueron convincentes y probablemente tendrían un impacto inmediato sobre las recomendaciones del tratamiento.

"Nos estamos alejando del acercamiento de talla única para la quimioterapia," puntualizó. "Este es otro paso hacia una quimioterapia más específica." ■

