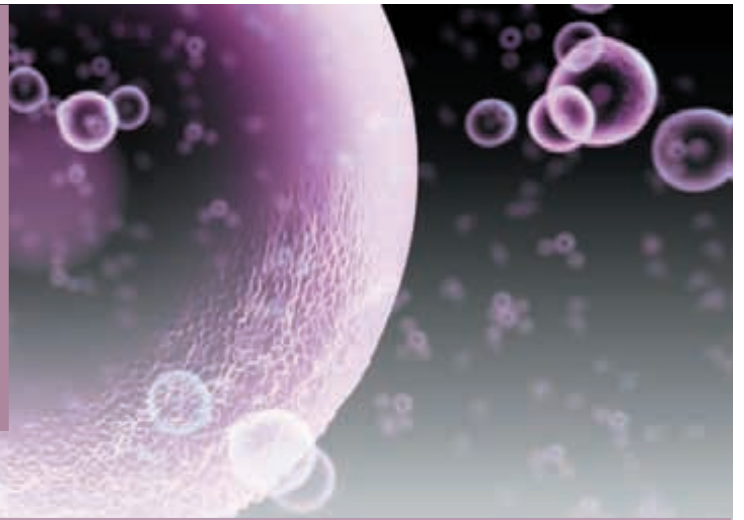


Artículo Destacado



Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Clinical Treatment Prevention and Screening—a report from the American Society of Clinical Oncology (ASCO)

N. J. Petrelli et Al. J Clin Oncol vol 2009; 27(35):6052-6069.

Este artículo resume los principales avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer durante el año 2009. Los va describiendo según los distintos tumores, clasificándolos como grandes avances y avances notables según su importancia y repercusión. En este resumen sólo se describen los avances científicos y no los relacionados con los avances en política social americana ni las recomendaciones que ASCO da a este respecto.

Cáncer de Mama

Grandes avances:

- Regímenes de combinación de quimioterapia son superiores a capecitabina sola para mujeres ancianas: un gran estudio randomizado del grupo CALGB mostró que capecitabina es menos efectiva que una combinación estándar de quimioterapia (CMF o AC) en mujeres de 65 años o más con cáncer de mama enfermedad precoz. La tasa de supervivencia libre de recaída a tres años fue de 60% frente a 85% y la de supervivencia global de 86% y 91%.

Avances notables:

- Un sistema de asistencia computacional para la detección de lesiones malignas en mamografías mejora los resultados de esta técnica. Investigaciones previas, demuestran que la interpretación de una mamografía por dos radiólogos, mejora los resultados pero esa doble lectura, no es factible en muchas ocasiones. Un estudio británico, ha mostrado que utilizando un asistente informático, se pueden alcanzar niveles de detección similares a una doble lectura (87.2%).
- Inhibidores de PARP muestran una actividad prometedora en el cáncer de mama. Dos estudios han evaluado la eficacia de una nueva terapia dirigida contra la poli adenosin bifosfato-ribosa polimerasa, enzima que juega un papel en tumores triple negativos y con déficit de BRCA1/2. Los estudios con inhibidores de PARP añadidos a quimioterapia parecen prometedores aunque deberán ser confirmados en ensayos más grandes.

Tumores Gastrointestinales

Grandes avances:

- Trastuzumab aumenta la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico HER2 positivos. En un ensayo internacional, multicéntrico, fase III de trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo, se observó una reducción del riesgo de morir por cáncer en el grupo de trastuzumab más quimioterapia (fluoruracilo o capecitabina más cisplatino) del 26% frente a quimioterapia sola. La supervivencia global fue de 13.8 meses en el grupo de trastuzumab frente a 11.1 meses en el de quimioterapia estándar. Esta es la primera vez que trastuzumab prueba su eficacia en otro tumor que no sea el cáncer de mama.
- Primer tratamiento estándar para el cáncer del tracto biliar. Un estudio británico, ha mostrado que la combinación de gemcitabina y cisplatino, mejora la supervivencia y reduce el riesgo de progresión comparado con gemcitabina sola en pacientes con cáncer del tracto biliar y de la vesícula biliar no operables. La supervivencia libre de progresión fue de 11.7 meses frente a 8.2 meses y el tratamiento fue generalmente bien tolerado.
- Bevacizumab no reduce el riesgo de recaída como tratamiento adyuvante en cáncer de colon estadio precoz. Un estudio fase III randomizado llevado a cabo por el NSABP en el que se comparaba FOLFOX versus FOLFOX bevacizumab como tratamiento adyuvante en cáncer de colon estadio II y III, no mostró diferencias en supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes fueron randomizados a recibir 6 meses de FOLFOX

o 6 meses de FOLFOX más bevacizumab seguidos de 6 meses de bevacizumab solo. Tras 3 años de seguimiento, se observó un 77.4% de pacientes vivos y libres de enfermedad en el brazo experimental frente a 75.5% en el brazo control, y ésta no fue estadísticamente significativa. Durante el año que los pacientes recibían el bevacizumab, se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión que al suspender el anticuerpo disminuye, pero las implicaciones clínicas de este hallazgo no están claras.

Avances notables:

- Un estudio con un panel de genes predice el riesgo de recurrencia de cáncer de colon. El NSABP y el Hospital de Cleveland han desarrollado el primer estudio molecular que predice el riesgo de recurrencia entre pacientes con cáncer de colon estadio II. Se llama Oncotype DX.
- Mutaciones en BRAF predicen peores resultados en pacientes con cáncer de colon metastásico. Un estudio encontró que pacientes con cáncer de colon metastásico con mutaciones en BRAF y con copias normales de KRAS no respondían al tratamiento inicial con inhibidores de EGFR. Tras 6 meses de tratamiento, los pacientes con mutaciones de BRAF presentaban una mayor tasa de progresión (82% frente a 59%) y tenían una menor supervivencia (30% frente a 85%). Estudios de laboratorio, mostraron que el inhibidor de BRAF sorafenib, restauraba la sensibilidad de las células mutadas a los inhibidores de EGFR.

Tumores Genitourinarios

Grandes Avances:

- Disminución del riesgo de metástasis y aumento de supervivencia con la radioterapia tras prostatectomía. Este es el resultado de un estudio con un seguimiento medio de unos 13 años en el que los investigadores han encontrado que pacientes con cáncer de próstata enfermedad precoz, que reciben radioterapia tras la cirugía, presentan una supervivencia libre de metástasis de 14.7 años frente a 12.9 años. La supervivencia global fue de 15.2 años frente a 13.3 años.
- Aprobado el everolimus en el tratamiento del cáncer de células renales. Tras un fase III randomizado que ha mostrado mejor supervivencia libre de progresión, en pacientes tratados con everolimus frente a placebo, en aquellos que han progresado a sunitinib y/o sorafenib (4 vs 1.9 meses). Se ha aprobado el fármaco en esta indicación.
- Aprobado el bevacizumab en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado en combinación con interferón. La aprobación se basa en dos estudios fase II presentados

en ASCO de 2009. El estudio AVOREN objetivó una supervivencia libre de progresión de 10.4 meses en el brazo de bevacizumab-interferón frente a 5.5 meses en el grupo de interferón solo. La supervivencia global fue ligeramente mayor en el brazo de la combinación (23.3 frente a 21.3). El otro estudio, del CALGB, mostró también una supervivencia libre de progresión mejor para el brazo de bevacizumab-interferón (8.4 meses frente a 4.9), con una ligera mejor supervivencia global (18.3 meses vs 17.4) pero que no fue estadísticamente significativa.

Avances notables:

- La FDA ha aprobado un test para predecir los resultados de pacientes con cáncer de próstata. En 2008, la FDA aprobó un test llamado CellSearch como herramienta para predecir la supervivencia y monitorizar el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. La aprobación se basaba en los hallazgos que demuestran que este test es útil para detectar células tumorales circulantes antes y después del tratamiento.

Tumores Ginecológicos

Grandes avances:

- Testar con frecuencia los niveles de Ca125 en pacientes en seguimiento por cáncer de ovario no es útil. Estudios europeos han mostrado que el inicio precoz del tratamiento de la recaída basándose en la elevación en sangre de los niveles de Ca125, no mejora la supervivencia comparado con demorar el inicio del tratamiento hasta la aparición de síntomas.
- La vacuna para el HPV también se ha mostrado eficaz para mujeres por encima de los 26 años. Se ha reportado un gran estudio multicéntrico, randomizado en el que se muestra que la vacuna tiene un 90.5% de efectividad en la prevención de la infección por HPV en mujeres de 24 a 45 años que reciben las tres dosis de la vacuna, observadas más de dos años. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar cuánto tiempo ofrece protección la vacuna.

Avances notables:

- La cirugía profiláctica en mujeres con mutación de BRCA reduce el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Una revisión de 10 estudios publicados entre 1999 y 2007 confirma que la extirpación de los ovarios y las trompas en mujeres con mutación de BRCA, reduce el riesgo de cáncer de mama un 51% y el de cáncer de ovario y de trompas un 79%.

Tumores Hematológicos

Avances notables:

- La vacuna BiovaxID prolonga la supervivencia libre de enfermedad en linfomas foliculares. Pacientes con LNH folicular no tratados previamente que recibieron la vacuna, presentaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 44.2 meses comparado con los 30.6 meses de los pacientes que no la recibieron. Biovax ID se fabrica a partir de tejido tumoral obtenido de cada paciente. Se requieren más estudios para determinar su valor en pacientes que hayan recibido rituximab previo y si es eficaz en otro tipo de LNH.
- El pralatrexate ha mostrado actividad en LNH de células T. En un estudio fase II, se demuestra una reducción del tumor en un 29% de los pacientes tras persistencia o recaída tras tratamiento convencional. En un 11% de los pacientes, la respuesta fue completa.
- Fostamatinib muestra una actividad prometedora en linfomas y leucemia crónica. Es uno de los primeros agentes orales frente a dianas terapéuticas que ha mostrado actividad preliminar en linfomas.

Tumores Cabeza y Cuello

Grandes avances:

- La adición de cetuximab a la quimioterapia prolonga la supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado. El cetuximab, ha sido recientemente aprobado en monoterapia en pacientes en progresión a quimioterapia. El estudio EXTREME es un estudio fase III que incluyó 442 pacientes. Comparó en primera línea pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico que recibieron quimioterapia estándar con cisplatino o carboplatino más fluoruracilo con o sin erbitux. La supervivencia global fue de 11.1 meses frente a 7.4 meses a favor del brazo con erbitux y la supervivencia libre de progresión de 5.6 meses frente a 3.3 meses.

Avances notables:

- Un estudio ha mostrado que un test oral de detección de HPV resulta prometedor como herramienta de screening en ciertos tumores de cabeza y cuello. El conocimiento del estado del HPV se está convirtiendo una consideración importante en la valoración del tratamiento para pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes HPV positivos, responden mejor al tratamiento y las investigaciones están tendiendo a estratificar a los pacientes por su estado de HPV en los ensayos clínicos.
- Gefitinib no se ha mostrado superior a metotrexate para mejorar la supervivencia de pacientes con recurrencia de carcinoma escamoso. Un estudio fase III que incluía

Cáncer de Pulmón

Grandes avances:

- El tratamiento de mantenimiento con pemetrexed aumenta la supervivencia de ciertos subtipos de CPNCP enfermedad avanzada. En un gran estudio randomizado, fase III americano, se muestra que pacientes con CPNCP no escamoso estadio IIIB y IV (incluyendo adenocarcinomas y carcinomas de célula grande), que recibieron tratamiento de mantenimiento con pemetrexed hasta progresión, presentaron una mediana de supervivencia de 15.5 meses comparado con 10.3 meses de mediana de supervivencia para pacientes que recibieron placebo. Este resultado ha cambiado el estándar de tratamiento de estos pacientes.
- El estado de la mutación predice respuesta a quimioterapia. El estudio prospectivo Iressa Pan-Asia ha mostrado que pacientes asiáticos con CPNCP con mutaciones en EGFR, no fumadores o escasamente fumadores, presentan una evolución mucho más lenta cuando son tratados de inicio con gefitinib que los pacientes que no presentan la mutación y que cuando son tratados con quimioterapia convencional (taxol-carboplatino). En los pacientes con la mutación, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9.5 meses con gefitinib, frente a 6.3 meses con quimioterapia convencional. Sin embargo los pacientes sin mutación, presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 5.5 meses con taxol-carboplatino frente a 1.5 meses con gefitinib.

Avances notables:

- La translocación del gen EML4-ALK predice la respuesta a un inhibidor de receptor quinasa oral llamado ALK. Estos datos son de un estudio fase I.

Melanoma

Avances notables:

- Está aumentando la incidencia de melanoma en Estados Unidos. En una revisión epidemiológica se muestra que la incidencia de melanoma entre población americana blanca no hispana ha aumentado un 45% desde 1992 hasta 2004. Las causas no están claras. En parte, puede deberse al aumento de factores ambientales de riesgo y al aumento de la exposición solar así como a las mejoras en el diagnóstico precoz.
- Una vacuna terapéutica mejora las tasas de respuesta y ralentiza el crecimiento tumoral. Datos preliminares sobre un estudio fase III muestran que añadir la vacuna peptídica gp 100: 209-217(210M) a la interleukina-2 produce más del doble de tasas de respuesta (de 9.7% a 22.1%) comparado con interleukina-2 sola en pacientes con melanoma metastásico. También aumentó la supervivencia libre de progresión (2.9 frente a 17.6 meses) y la supervivencia global (1.6 frente a 12.8 meses). La vacuna estimula a los linfocitos T.
- El nuevo fármaco PLX4032 es más eficaz en pacientes con mutación de BRAF como se muestra en un estudio fase I. BRAF es la mutación más frecuente en melanoma y está presente en un 60%. Sin embargo, so-rafenib, que también tiene como diana BRAF, no ha mostrado actividad en pacientes con melanoma.

486 pacientes, ha mostrado una supervivencia de 5.6 a 6 meses (dependiendo de la dosis) en pacientes tratados con gefitinib, frente a 6.7 meses en los tratados con metotrexate. Los resultados parecen no relacionarse con el número de copias de EGFR.

- Dos estudios aportan información sobre el papel de la quimioterapia de inducción en el tratamiento de preservación de laringe. Uno de los estudios, conducido por la EORTC randomizó a 450 pacientes con carcinoma avanzado de laringe o hipofaringe a quimioterapia de inducción (con cisplatino y fluoruracilo) seguido de radioterapia o quimiorradioterapia concurrente (con dosis menores de quimioterapia). A los pacientes que no respondieron se les rescató con cirugía y radioterapia posterior. No se encontraron diferencias en supervivencia, en la funcionalidad de la laringe, supervivencia libre de progresión o supervivencia global. Con respecto a la in-

cidencia de efectos secundarios, fue ligeramente menor en el brazo de la concomitancia pero sin significación estadística. El segundo estudio, llevado a cabo por el grupo francés de oncología radioterápica de tumores de cabeza y cuello, confirma estudios previos que muestran la superioridad en la inducción del régimen docetaxel más cisplatino y fluoruracilo frente al esquema estándar con cisplatino fluoruracilo.

- La reirradiación reduce la recurrencia global pero no mejora la supervivencia. En un estudio fase II con 130 pacientes, se comparó a pacientes que recibieron de nuevo radioterapia y quimioterapia tras cirugía de una recaída o de un segundo primario, frente a observación. Las tasas de recurrencia local tras dos años fueron menores en el brazo experimental (40% vs 80%). Sin embargo, esto no se acompañó de mejoría en la supervivencia global y sí de una mayor toxicidad.

Tumores del Sistema Nervioso Central

Grandes avances:

- La FDA ha aprobado el bevacizumab para el glioblastoma en monoterapia para pacientes previamente tratados. Se ha basado en dos estudios fase II.
- Un nuevo tratamiento inmunoterápico ha mostrado actividad en neuroblastoma. Reduce el riesgo de recurrencia y aumenta la supervivencia en pacientes de alto riesgo.

Avances notables:

- Se ha mapeado el código genético del glioblastoma.
- Una nueva vacuna terapéutica ha mostrado actividad en glioblastoma. Tiene como diana a una proteína anormal del glioblastoma y ha mostrado aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global comparado con controles históricos. Esta proteína, la EGFRvIII se expresa en aproximadamente un 50% de los glioblastomas.

Prevención y Screening

Grandes avances:

- Dos grandes estudios han concluido que la detección rutinaria del PSA tiene escaso efecto en la reducción de mortalidad por cáncer de próstata. Los datos se refieren a más de 76,000 hombres sometidos a la realización de PSA anual y con un seguimiento de 7 a 10 años

Avances notables:

- Las guías recomiendan discutir e individualizar sobre el uso de inhibidores de 5 α reductasa para disminuir el riesgo de cáncer de próstata. Un gran estudio randomizado sobre prevención en cáncer de próstata, mostró que el finasteride podía reducir el riesgo relativo de desarrollar cáncer de próstata aproximadamente un 25% pero el estudio, también pone de manifiesto que puede inducir el desarrollo de tumores más agresivos aunque esto no ha sido confirmado. Sin embargo, como la evidencia no es definitiva, las recomendaciones no son claras.
- Los suplementos no son eficaces en la reducción del riesgo de cáncer. Dos estudios no han encontrado evidencia de que suplementos de ciertas vitaminas y minerales reduzcan el riesgo de cáncer. Ni el selenio, ni la vitamina E en cáncer de próstata (más de 35,000 hombres seguidos 5.5 años), ni los complejo multivitamínicos en cáncer de mama, colorrectal, endometrio, pulmón y ovario (más de 160,000 personas seguidas 8 años).
- El número de falsos positivos aumenta al aumentar el número de pruebas de screening realizadas. Un estudio sobre screening en cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario concluye que los falsos negativos se van acumulando hasta ser si se hacen todos los test (Ca 125, ecografía transvaginal, Rx de tórax, sigmoidoscopia y PSA y tacto rectal) del 37% para hombres y del 26% para mujeres. Los autores concluyen que puesto que el beneficio de muchos test de screening en reducir la mortalidad no está claro, los médicos y pacientes deben valorar los riesgos beneficios de estas pruebas.