

BEVACIZUMAB PLUS INTERFERON ALFA-2^a FC CARCINOMA: A RANDOMIZED I

Artículo Original: B. Escudier, A. Pluzanska and col. *Lancet* 2007;370:2103-11.

Este artículo muestra los resultados de un análisis interino del ensayo que compara bevacizumab más interferón frente a interferón solo en primera línea en pacientes con carcinoma renal metastásico.

La supervivencia de pacientes con carcinoma renal metastásico a 5 años, es de 10-20%, y un tercio de pacientes se presentan con enfermedad metastásica. Además, el 20-30% de los pacientes sometidos a nefrectomía recaerán.

El carcinoma renal, es un tumor resistente al tratamiento convencional, la inteleukina 2 o el interferón, tienen una actividad modesta con unas tasas de respuesta menores del 20% y con una toxicidad no despreciable. Por ello se ha investigado el papel de nuevos fármacos en el tratamiento de esta enfermedad.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe VEGF. Ha mostrado actividad en el carcinoma renal en ensayos fase II con datos de supervivencia libre de progresión de 8.5 meses en monoterapia

en pacientes no tratados previamente. Este dato unido al papel establecido de la inmunoterapia en la primera línea del carcinoma renal, son la justificación para llevar a cabo este análisis de la actividad de la combinación interferón bevacizumab frente a interferón solo.

MÉTODOS

Se incluyeron pacientes de edad igual o superior a 18 años, con enfermedad medible o no medible, predominantemente con histología de células claras (?50%), con nefrectomía previa (o nefrectomía parcial con extirpación completa del tumor), karnofsky del 70% y con función hepática, hematopoyética y renal normal. Se permitía una mínima proteinuria basal. Los criterios de exclusión incluían: tratamiento sistémico previo, cirugía mayor reciente, metástasis cerebrales, tratamiento activo con anticoagulantes o antiagregantes, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cardiovascular relevante o

tratamiento crónico con corticoides.

Es un ensayo fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego con randomización 1:1. Las ramas que se compararon fueron: bevacizumab o placebo 10mg/kg iv cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable (no posibilidad de disminución de dosis) más interferón 2a 9 MUI subcutáneas tres veces a la semana hasta progresión o toxicidad inaceptable con un máximo de 52 semanas (posibilidad de reducción de dosis si efectos secundarios).

El objetivo primario era supervivencia libre de progresión y los objetivos secundarios supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y seguridad.

Se planificó un análisis intermedio de supervivencia global tras 250 muertes. Debido a la aparición de nuevas terapias de segunda línea que pudieran haber confundido el análisis de supervivencia, de acuerdo con las autoridades reguladoras, se acordó aceptar el análisis final de supervivencia libre de pro-

FOR TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL DOUBLE-BLIND PHASE III TRIAL.

gresión para fines regulatorios. El protocolo fue modificado para permitir el desenmascaramiento de los pacientes en ese momento. En el artículo se presenta el análisis final de supervivencia libre de progresión. El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar.

RESULTADOS

Se randomizaron 649 pacientes. Las dos ramas estaban bien balanceadas.

La mediana de duración de bevacizumab en la rama de tratamiento de bevacizumab más interferón fue casi el doble que la mediana de duración del placebo.

Cuando se realizó este análisis se habían producido el 56% de las muertes necesarias para hacer el análisis de supervivencia global, por ello estos datos no están maduros. La mediana de supervivencia para el grupo de combinación no se ha alcanzado. Ésta fue de 19.8 meses para el grupo control.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10.2 meses en la rama de la combinación comparada con 5.4 meses (HR 0.63. IC 95% 0.52-0.75 $p=0.0001$).

La tasa de respuesta global, también fue significativamente mayor para la rama de combinación: 70% frente a 39%.

En un análisis por subgrupos, se mantuvo la mejoría en tiempo hasta la progresión para la rama de la combinación tanto para pacientes de pronóstico favorable (según criterios del MSKCC) como de pronóstico intermedio (no fue significativa la diferencia en pacientes de mal pronóstico).

Con respecto a la toxicidad, en ambos grupos, la mayoría de los efectos adversos grado 3 o mayores fueron debidos al interferón (astenia y neutropenia). No obstante la incidencia de efectos tóxicos relacionados con el interferón, fue mayor en la rama de tratamiento con bevacizumab y la interrupción del tratamiento por toxicidad también fue mayor en ese brazo de tratamiento.

Se observaron 2% de muertes tóxicas en cada rama.

DISCUSIÓN

Este ensayo sugiere que la combinación de bevacizumab e interferón en pacientes con carcinoma renal de células claras estadio IV aumenta la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión frente al tratamiento con interferón solo en primera línea.

Los pacientes del brazo de bevacizumab presentaron una mejoría de supervivencia libre de progresión tanto si recibieron dosis totales de interferón, como reducidas por toxicidad.

El que ocurriesen más efectos secundarios propios del interferón en el brazo de la combinación, podría deberse a la mayor duración del tratamiento.

Por último admiten que hubiese sido útil una rama de tratamiento con bevacizumab solo para determinar el papel de cada fármaco.