

Artículo Destacado

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

J. Bellmunt, et al. *J Clin Oncol* Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.

En Europa, el carcinoma transicional del tracto urotelial (CTTU) es la cuarta neoplasia más frecuente y al año, se producen 49.000 muertes en Europa relacionadas con esta enfermedad.

El CTTU metastásico se asocia con una supervivencia media de 3 a 6 meses sin tratamiento. Es un tumor sensible a quimioterapia (QT) y actualmente el tratamiento estándar de primera línea es el basado en cisplatino. Sin embargo, no hay un estándar en pacientes que progresan a este tratamiento.

La vinflunina es un nuevo agente antimicrotúbulo que se une de forma relativamente débil a la tubulina, lo que le

confiere una menor capacidad para producir neurotoxicidad. Se ha mostrado eficaz en ensayos fase II en pacientes con CTTU previamente tratados con cisplatino. En un estudio de 51 pacientes mostró una tasa de respuesta global del 17% y en otro de 151 pacientes una tasa de respuesta global del 15.9% con una mediana de duración de la respuesta de 6 meses.

Este artículo explica los resultados de un estudio fase III, randomizado que compara vinflunina más los mejores cuidados de soporte frente a los mejores cuidados de soporte en pacientes con CTTU avanzado que han progresado a tratamiento con cisplatino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión eran, pacientes con confirmación histológica de CTTU enfermedad localmente avanzada o metastásica con progresión documentada a tratamiento con cisplatino, mayores de edad, con ECOG cero o uno, función hematológica y hepática adecuada y un aclaramiento 40mL/min. En caso de radioterapia previa, debía haber afectado a menos del 30% de la médula y haber finalizado al menos 30 días antes.

Los pacientes se randomizaron 2:1 entre el brazo de QT y de tratamiento de soporte exclusivo. Fueron estratificados según el lugar de afectación y según si se consideraban refractarios a cisplatino (progresión durante los

dos primeros ciclos). La vinflunina se administró a dosis de 320mg/m² cada 21 días en 20 min y los cuidados de soporte según los estándares institucionales.

Se aceptaban retrasos en la administración de QT en casos de toxicidad de hasta 2 semanas, y de reducciones de dosis a 280mg/m² e incluso a 250mg/m² si era preciso.

En el brazo de QT, el tratamiento se administró hasta progresión, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente. En el brazo control, las visitas siguieron hasta imposibilidad de acudir por parte del paciente, progresión que requiriese tratamiento oncológico sistémico o negativa del paciente.

Las evaluaciones sobre calidad de vida se hicieron con cuestionarios de la EORTC.

El objetivo primario fue supervivencia global en ambos brazos y posteriormente supervivencia global en la población elegible.

El objetivo secundario fue supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de enfermedad. También se hizo un análisis multivariante de la supervivencia global según factores pronósticos predeterminados (fosfatasa alcalina, hemoglobina, metástasis viscerales, PS, presencia de afectación linfática e irradiación pélvica previa).

RESULTADOS

Las evaluaciones de la respuesta se hicieron por el investigador con revisión por un comité externo siguiendo los criterios RECIST. La prueba de imagen elegida para la evaluación (TAC o RMN) debía repetirse cada 6 semanas.

Se randomizaron 370 pacientes (253 para QT y 117 para tratamiento de soporte exclusivo) entre mayo de 2003 y agosto de 2006. Los dos brazos estaban bien balanceados excepto que había un 10% más de pacientes con ECOG 1 en el brazo de QT. Al analizar si los pacientes randomizados cumplían los criterios de inclusión, 13 pacientes no resultaron elegibles.

En el análisis por intención de tratar, no se observó una diferencia estadística

significativa en el objetivo de supervivencia global aunque fue de 6.9 meses en el brazo de QT frente a 4.6 meses en el brazo control $p=0.287$.

En el análisis multivariante ajustado según factores pronósticos preestablecidos sí se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una reducción del riesgo de muerte del 23% al recibir vinflunina frente a no hacerlo.

Al analizar los datos en la población elegible, el objetivo de aumentar 2 meses la supervivencia global en los pacientes tratados con vinflunina se alcanzó (6.9 meses frente a 4.3 meses), y esto fue estadísticamente significativo ($p=0.040$). El riesgo de muerte se redujo un 22% (HR=0.78; IC 0.61-0.99).

Con respecto a los objetivos secundarios, la tasa de respuesta objetiva fue de 8.6% frente a 0% $p=0.006$ a favor de la rama de QT, supervivencia libre de progresión de 3 frente a 1.5 meses $p=0.001$ y tasa de control de enfermedad 41.1% versus 24.8% también favorable a la rama experimental.

En cuanto a la toxicidad, la mielosupresión fue frecuente con neutropenia grado 3-4 en un 50% de los pacientes tratados. El efecto secundario no hematológico más frecuente fue la astenia, el estreñimiento y el dolor abdominal. La neuropatía periférica fue baja y similar en ambas ramas.

Con respecto a la calidad de vida, la vinflunina no la empeoraba según el análisis de los cuestionarios.

CONCLUSIÓN

Este estudio fase III randomizado, demuestra un beneficio clínico en pacientes diagnosticados de CTTU enfermedad avanzada resistente a tratamiento con esquemas basados en cisplatino. Muestra un mejor control de enfermedad así como una mejor tasa de respuesta con respecto a tra-

tamiento de soporte exclusivo y estas diferencias son estadísticamente significativas. También muestra un aumento de 2 meses en supervivencia global, aunque esto no fue estadísticamente significativo en el análisis por intención de tratar (sí al analizar la población elegible).

Además se muestra que la vinflunina no empeora la calidad de vida comparado con tratamiento de soporte exclusivo.

Por tanto, puede ser una opción en el tratamiento de estos pacientes.