

Medellín  
Volumen 2 (1)

Mauricio Luján Piedrahíta es Médico y Cirujano de la Universidad Pontificia Bolivariana. Realizó su especialización en Medicina Interna en la misma universidad. Oncólogo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

Se desempeña como Oncólogo Clínico en Astorga, Clínica de Oncología, y en Medicáncer, ambas en Medellín. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín



## Cambios en la práctica oncológica Luego del ASCO 2011

por Mauricio Luján Piedrahíta

Cambios en mi práctica clínica de oncología después de ASCO 2011

Luego de asistir este año al Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Chicago, junio 3-7 de 2011), que a mi juicio es el más importante en oncología clínica, he incorporado para mi práctica clínica rutinaria los siguientes conceptos que modifican o apoyan mi práctica clínica diaria. Los he seleccionado debido a que su aplicación es viable hoy en Colombia, hubo muchos otros estudios interesantes, pero no están o estarán disponibles pronto para nuestro medio, por lo cual no considero por ahora importante mencionarlos.

### GIST

Para pacientes con GIST de alto riesgo resedado, se recomienda ahora la administración de imatinib por 36 meses.

*Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO).*

*J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA1).*

Actualmente a pacientes con GIST resedado completamente y "alto riesgo", se les ofrece adyuvancia por 12 meses con imatinib. Este estudio fase III, asignación al azar, abierto y multicéntrico, evaluó 400 pacientes, con diagnóstico de GIST histológicamente confirmado, KIT-positivo y alto riesgo de recurrencia (diámetro tumoral > 10cm o conteo mitótico >10/50 CAP o tamaño >5cm y conteo mitótico >5/50 CAP o ruptura tumoral espontánea o en cirugía). Mostró beneficio en supervivencia libre de recaída (RFS) y supervivencia global (OS). Mediana de seguimiento fue de 54 meses. La RFS fue más larga en el grupo de 36 meses comparado con el de 12 meses (HR 0.46, 95% CI 0.32-0.65; p <.0001; 5-y RFS 65.6% vs 47.9%, respectivamente). Los pacientes en el grupo de 36 meses tuvieron mayor supervivencia global (HR 0.45, 0.22-0.89; p =.019; 5-y OS 92.0% vs

81.7%). El imatinib fue bien tolerado, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento por razones diferentes a recurrencia fue de 25.8% en el grupo de 36 meses Vs 12.6% en el grupo de 12 meses. Probablemente aparecerán nuevos estudios que sugieran darlo por más tiempo, pero por ahora basado en este estudio debe administrarse por 36 meses.

### Adyuvancia en cáncer de ampolla de Vater y vía biliar

Este estudio y un metaanálisis presentado soportan el uso de quimioterapia en este grupo de pacientes, de preferencia cuando tienen la fortuna de ser llevados a una verdadera resección oncológica (R0) y en especial los casos de ampolla de Vater. Desde ahora si me son remitidos oportunamente, se les ofrecerá, previa explicación del

# Cambios en la práctica oncológica Post ASCO 2011

por Mauricio Luján Piedrahíta

tipo de evidencia disponible, la opción de recibir quimioterapia, la cual probablemente estará basada en fluoropiridinas como monoagente. Si bien no son la mejor evidencia, aportan un mayor soporte científico para sustentar la decisión.

*Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: A multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA4006).*

Estudio en 304 pacientes, asignados al azar, estratificados de acuerdo a márgenes de resección R0/R1 a uno de los siguientes tres brazos: (1) 5-FU/FA (FA, 20 mg/m<sup>2</sup> iv bolo + 5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup>, iv bolo, día 1-5 cada 28 días); (2) GEMCITABINA (100mg/m<sup>2</sup> iv día 1,8,15 cada 28 días); (3) observación. El desenlace primario fue la supervivencia global (OS) de quimioterapia Vs observación. La mediana del diámetro mayor tumoral fue 20.0 (15.0 – 28.0) mm, 186 (63%) fueron tumores moderadamente diferenciados, 174 (57%) tuvieron compromiso ganglionar y 276 (91%) fueron resecciones R0. Los factores pronósticos independientes fueron el tamaño tumoral, el grado, el compromiso ganglionar y estado R0/R1. La mediana de OS fue 57.1 meses para quimioterapia Vs 43.0 meses para el brazo de observación (HR 0.85 (0.61 – 1.18), p=0.323. En pacientes con resección R0 la mediana de OS para quimioterapia fue 58.4 meses Vs 45.1 meses para observación, HR 0.78 (0.55 – 1.11), p=0.173. Por análisis de regresión múltiple se demostró un beneficio para los pacientes que recibieron quimioterapia luego de una resección R0 (HR 0,73), independiente del tipo de quimioterapia recibida.

*Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer (BTC): A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4050).*

Revisión sistemática de los estudios y resúmenes publicados entre 1960 y noviembre de 2010, que evaluaran desenlaces con quimioterapia, radioterapia o ambos en pacientes con tumores de vía biliar reseca (excepto ampolla Vater), cuyo brazo comparativo fuera solamente la cirugía con intención curativa. Desenlace evaluado fue OR para mortalidad a 5 años. Se encontraron 20 estudios que incluyeron 6712 pacientes, cirugía solamente n=4915 y adyuvancia n=1797. Se demostró una tendencia a favor del grupo que recibió adyuvancia Vs solo cirugía, OR 0.74 (95% CI 0.55 - 1.01; p=0.06). No hubo diferencia de acuerdo al sitio de origen. Se encontró un mayor beneficio en los pacientes que recibieron quimioterapia o quimioradioterapia VS radioterapia solamente (OR 0.39, p <0.001, OR 0.61, p=0.049 y OR 0.63, p=0.14 respectivamente). Hubo también un mayor beneficio en los pacientes con ganglios positivos, OR 0.49 (95% CI 0.30-0.80) o pacientes con enfermedad R1, OR 0.36 (95% CI 0.19-0.68). Con las limitaciones de este tipo de revisión, este análisis soporta el uso de adyuvancia en estos pacientes. Sin embargo es claro que hacen falta mejores estudios.

## Carcinoma broncogénico

Se puede continuar mantenimiento con pemetrexed en los pacientes que se decide iniciarlo en primera línea en el manejo del cáncer de pulmón de célula no pequeña no escamoso.

*PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr CRA7510).*

Estudio controlado, doble enmascarado, asignación al azar, 939 pacientes. Recibieron 4 ciclos de inducción con pemetrexed (pem) (500 mg/m<sup>2</sup>) más cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) día 1 cada 21 días. Pacientes sin progresión durante la inducción y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0/1 (n=539; 57.4%), fueron asignados al azar (2:1, estratificados por estadio, ECOG y respuesta a la inducción) a mantenimiento pem (500 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días) más el mejor soporte (BSC) (n=359) o placebo más BSC (n=180) hasta progresión. Todos los pacientes recibieron vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y dexametasona. El desenlace primario fue supervivencia libre de progresión (SLP). Resultados: mantenimiento con Pem redujo en un 36% el riesgo de progresión (HR=0.64, 95% CI: 0.51-0.81; P=0.00025). La SLP media (evaluada independientemente) (472 pts, 297 eventos), fue 3.9 meses (95% CI: 3.0-4.2) en el grupo pem y 2.6 meses (95% CI: 2.2-2.9) en el grupo placebo. La tasa de control de enfermedad fue 71.8% (pem) y 59.6% (placebo) (P=0.009). La tasa de eventos adversos serios relacionados fue 8.9% (pem) y 2.8 % (placebo). El porcentaje de suspensión del tratamiento fue 5.3% (pem) y 3.3% (placebo). Conclusión: El tratamiento de mantenimiento con pem, luego de inducción con cisplatino + pem es efectivo y bien tolerado, en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña e histología no escamosa.

## Carcinoma de colon

No utilizar oxaliplatino adyuvante en cáncer de colon estadio II, independiente del “riesgo”.

*The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3507).*

Realmente este estudio no cambia mi práctica clínica, pero si espero cambie la de algunos colegas. Dadas las dudas que genera el “famoso” estudio MOSAIC de oxaliplatino adyuvante en cáncer de colon, en donde los pacientes con estadio II, se benefician bajo la “lupa” de algunos, este análisis me reafirma todavía más en mi firme convicción de no agregar en este momento más toxicidad y costos a la “cancerofobia”. El análisis incluyó 4883 pacientes con cáncer de colon estadio II y III (2009 con estadio II), tratados con regímenes que utilizaron 5-FU/L y 3788 pacientes con estadios II y III (991 con estadio II) tratados con 5-FU/L + Oxaliplatino. Se incluyeron pacientes de 4 estudios NSABP: C-05, C-06, C-07, C-08. El análisis fue controlado de acuerdo al estadio, raza, edad, genero, estado ganglionar, estado T y tratamiento con bevacizumab. De manera global

# Cambios en la práctica oncológica

## Post ASCO 2011

por Mauricio Luján Piedrahíta

el oxaliplatino mostró beneficio en DFS y OS en el análisis combinado de estadios II y III. Para el estadio II el oxaliplatino no mejoró significativamente ningún desenlace. Un análisis exploratorio en estadio II de acuerdo a características de alto y bajo riesgo mostró una DFS a 5 años de 0.80 para bajo riesgo sin oxaliplatino y 0.83 para los tratados con oxaliplatino (diferencia absoluta de 3%). La OS a 5 años estimada para el grupo de bajo riesgo fue 0.89 y 0.91 sin y con oxaliplatino respectivamente. A pesar del estado de riesgo no fue posible encontrar una diferencia estadísticamente significativa para la adición de oxaliplatino al esquema de 5-FU-L en 3000 pacientes analizados con cáncer de colon estadio II que participaron en los estudios NSABP y el escaso beneficio no es superior al mayor riesgo sustancial de toxicidad, principalmente neuropatía periférica persistente. Y todo esto sin entrar a analizar costos.

### Carcinoma de estómago

Opción de quimioterapia de segunda línea en cáncer gástrico: en pacientes con cáncer gástrico avanzado previamente tratados, la quimioterapia es tolerada y mejora significativamente la supervivencia.

*A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4004).*

En Colombia el cáncer gástrico es uno de los principales en nuestra práctica oncológica, y aunque no existe una primera línea estándar, cada día es más claro que los pacientes se benefician de recibirla, tenemos inclusive opción de terapias dirigidas para algunos. Este estudio aporta evidencia positiva del beneficio de líneas subsecuentes de quimioterapia en cáncer gástrico avanzado, siendo hasta ahora el estudio fase III más grande que compara quimioterapia mas el mejor soporte Vs el mejor soporte solamente en esta población. Se incluyeron 202 pacientes con cáncer gástrico avanzado, que habían recibido 1 o 2 líneas previas con fluoropiridinas y platino, ECOG 0 o 1. Se asignaron al azar, 2:1 a quimioterapia o a soporte. La elección de la quimioterapia (docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas) fue dejada a discreción del médico investigador tratante. El desenlace primario fue la supervivencia global (OS). La quimioterapia fue bien tolerada, las muertes (de todas las causas) dentro de los primeros 30 días del estudio fueron del 3% y 4%, respectivamente quimioterapia Vs soporte. En el análisis por intención de tratar se observó una OS de 5.1 meses para quimioterapia Vs 3.8 meses en el grupo de soporte (HR 0.63; 0.47-0.86; P=0.004). El beneficio en OS para el brazo de quimioterapia se observó en la mayoría de los subgrupos analizados (edad, genero, ECOG, numero de tratamientos previos, número de sitios metastásicos, valores de hemoglobina, y respuesta a quimioterapia previa. Un número significativo de pacientes recibió posteriormente quimioterapia de rescate adicional en el grupo de quimioterapia que en el de soporte (40% Vs 22% respectivamente; P=0.011).

### XELOX adyuvante en cáncer gástrico.

*Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: Results of the phase III CLASSIC trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA4002).*

A pesar de ser un estudio netamente asiático (ya tenemos ejemplos de estudios de esta región que no se replican en occidente), comparado con observación y que no evaluó supervivencia global (existen estudios en este escenario que la evalúan y además la mejoran), es probable que pueda ser considerado como alternativa interesante para el selecto grupo de pacientes que en nuestro medio tienen la “fortuna” de ser llevados a una buena cirugía oncológica y ser remitidos tempranamente a oncología, ya que no será necesario someterlos a radioterapia. El estudio CLASSIC fue un estudio fase III, asignación al azar, abierto y multicéntrico “internacional” (Corea del Sur, China y Taiwan). Se incluyeron pacientes con cáncer gástrico dentro de las 6 semanas posteriores a una gastrectomía con disección D2 y estadios patológico II (T2N1, T1N2, T3N0), IIIa (T3N1, T2N2, T4N0), o IIIb (T3N2) que no hubieran recibido previamente quimioterapia y/o radioterapia. Se utilizó XELOX (capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> bid, d1-14, q3 semanas y oxaliplatino 130mg/m<sup>2</sup>, d1, q3 semanas x 8 ciclos) vs observación. El desenlace primario fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 3 años. Los dos brazos XELOX y observación incluyeron una población ITT de 520 y 515 pacientes respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 34.4 (16-51) meses. La DFS a 3 años fue para XELOX 74% (70-79) y para el brazo de observación 60% (54-65), con un HR 0.56 (0.44-0.72) y una p<0.0001. El HR para la OS fue 0.74 (0.53-1.03), p=0.0775. Se presentaron eventos adversos serios en el 7% de los pacientes que recibieron quimioterapia.

### Carcinoma de ano

Esquema Nigro en cáncer de canal anal, nuevamente el estándar.

*Long-term update of U.S. GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Disease-free and overall survival with RT+5FU-mitomycin versus RT+5FU-cisplatin. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4005).*

Hace 2 años, luego de ASCO, abandoné el esquema Nigro en cáncer de canal anal y decidí tratarlo con cisplatino y 5FU, ahora nuevamente retomaré el uso de mitomicina C. En la publicación inicial del GI Intergroup RTOG 98-11, la quimioradioterapia concomitante con 5FU+mitomicina comparada con 5FU+cisplatino no impactó significativamente la supervivencia libre de enfermedad (DFS) ni la supervivencia global (OS). En este nuevo análisis se determinó el impacto a largo plazo del tratamiento en cuanto a DFS, OS, supervivencia libre de colostomía, recaída local y sistémica en este grupo de pacientes. De los 682 pacientes incluidos, 649 fueron analizables para los desenlaces. La DFS y OS a 5 años fueron estadísticamente mejores para el grupo de RT+5FU/MMC vs RT+5FU/CDDP (67.7 Vs 57.6%, p=.0044; 78.2 v 70.5%, p=.021). Los demás desenlaces si bien no fueron estadísticamente

# Cambios en la práctica oncológica

## Post ASCO 2011

por Mauricio Luján Piedrahíta

significativos fueron superiores en el grupo que recibió mitomicina C. Los resultados fueron similares en el análisis multivariado. Este esquema se convierte nuevamente en el estándar de manejo.

### Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Sunitinib mejora la supervivencia global en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados irreseccables.

*Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4008)*

El sunitinib (SU) es hasta ahora el único medicamento disponible aprobado en Colombia (las otras opciones no tienen aprobación todavía), lo que sumado a ser, también hasta ahora, el único con datos maduros y además positivos en supervivencia global, me da los argumentos mas que suficientes, independiente de otras consideraciones, para su utilización como primera opción en mis pacientes, si es que algún día me llega uno. A mi juicio considero que muchos de los pacientes que actualmente reciben tratamiento en nuestro medio para PNETS no tienen la certeza absoluta del origen pancreático por parte de su médico tratante. La publicación inicial del estudio fase III, doble enmascarado (NEJM, Feb 2011), 171 pacientes fueron asignados 1:1 al azar a recibir SU 37.5 mg VO de manera continua (n=86) Vs placebo (n=85). El desenlace primario fue PFS y el secundario OS. Se incluyeron 171 pacientes El SU mejoró la PFS Vs el placebo (11.4 Vs 5.5 meses; HR 0.418, 95% CI 0.263, 0.662; p=0.0001) y fue bien tolerado en el grupo de pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, avanzados y/o irreseccables que habían progresado en un periodo previo inferior a 12 meses. La OS media no se había alcanzado, aunque se vio un beneficio a favor del SU sobre el placebo. Se reportaron los resultados de OS media y además de PFS de acuerdo al comité independiente. Al final del estudio hubo 9 muertes en el grupo SU y 21 en el grupo placebo (HR 0.409 (95% CI 0.187, 0.894; p=0.0204) a favor de SU. La OS media fue 30.5 (95% CI 20.6, NR) y 24.4 (95% CI: 16.3, NR) meses respectivamente (HR 0.737, 95% CI 0.465, 1.168; p=0.1926). De acuerdo al análisis del comité independiente la PFS media fue 12.6 Vs 5.8 meses para SU y placebo respectivamente (HR 0.315 [95% CI 0.181, 0.546; p=0.00015]). El SU mostro una mejoría en la OS de 6.1 meses Vs placebo, estadísticamente significativa.

### Melanoma cutáneo

Si se va usar interferon adyuvante en melanoma (con todas sus controversias) debe utilizarse por 1 año.

*Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8505).*

Se evaluó el beneficio de 4 semanas de altas dosis de IFN Vs observación en relación a la supervivencia libre de recaída (RFS) y supervivencia global (OS) en paciente con melanoma resecado de riesgo alto e intermedio, definidos como T3 (AJCC 6<sup>th</sup> ed. Breslow mayor de 1.5mm (AJCC 7<sup>th</sup> ed. >2.0mm) o cualquier grosor con ganglios microscópicamente positivos (N1a-N2a), fueron asignados al azar a recibir adyuvancia con Interferon (IFN) alfa2b 20 MU/m2/día por 5 días/semana X 4 semanas u observación (Obs). Resultados: entre Diciembre 1998 y Octubre 2010, 1150 pacientes fueron incluidos, 581 a HDI y 596 a observación. T2N0: 22%, T3N0: 45%, T4N0: 14%, T1-4, N1a-2a:19%. Ulceración estuvo presente en 36% de los pacientes. RFS mediana para Obs fue 7.3 años (95% CI 5.3, 9.8; n=413) y 6.8 años para IFN (95% CI 5.1, 9.0; n=425). La tasa de supervivencia a 5 años para OBS fue 0.85 (95% CI .81, .89; n=535) y para IFN 0.82 (95% CI .78, .86; n=556). Conclusiones: HDI adyuvante con sólo 4 semanas de tratamiento de inducción no mejora ni la RFS ni la OS comparado con la observación en pacientes con melanoma resecado de riesgo alto o intermedio. Se sugiere continuar con el esquema estándar recomendado de 1 año en pacientes con melanomas T4N0 o ganglios positivos.

### Carcinoma de ovario

Bevacizumab en segunda línea de cáncer de ovario platino sensible, por ahora, parece ser la puerta de entrada de este medicamento. (Aunque no tiene aprobación todavía para esta indicación, decidí incluirlo, ya que es probable que pronto lo logre).

*OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA5007)*

Estudio fase III, que evaluó el impacto de la combinación de BEV con carboplatino (C) y gemcitabina (G) seguido por mantenimiento con BEV hasta progresión de la enfermedad (PD) en pacientes con cáncer epitelial de ovario recurrente sensible a platino (EOC). Métodos: Pacientes con EOC, PPC o FTC, previamente tratados con 1 régimen, que no hubieran recibido BEV, ECOG 0-1, enfermedad medible, fueron asignados al azar a: Brazo A: [IV C (AUC 4, Día (D) 1) + G (1,000 mg/m<sup>2</sup> D1 y 8) + placebo (PL) D1] cada 21D x 6 ciclos (c) → PL cada 21D hasta PD o toxicidad inaceptable (tox). Brazo B: [CG + BEV (15 mg/kg) D1] cada 21D x 6 c → BEV cada 21D hasta PD o tox. Desenlace primario fue PFS (RECIST) evaluada por el investigador. Desenlaces secundarios: respuesta objetiva (OR), supervivencia global (OS), duración de la respuesta y seguridad. Resultados: Se incluyeron 484 pacientes (242 por brazo), mediana de seguimiento 24 meses. BEV mas CG seguido por BEV hasta PD mejoró de manera significativa la PFS comparado con CG solamente (HR=0.484, p<0.0001). La OR aumentó en 21% (p<0.0001). Los datos de OS son inmaduros. El perfil de seguridad fue consistente con otros estudios de BEV. Conclusiones: Se demostró un beneficio relevante estadístico y clínico cuando se adicionó bevacizumab a la quimioterapia en pacientes con EOC, PPC, y FTC, recurrente, platino sensible. Este es el primer estudio fase III de un antiangiogénico que demuestra beneficio clínico en estos pacientes.

## Resensibilización a hormonoterapia con inhibición mTOR en cáncer de mama - BOLERO-2

### Everolimus + Exemestano luego de falla a letrozol o anastrozol

por Mauricio Lema Medina

Aproximadamente el 75% de las pacientes con cáncer de mama exhiben receptores hormonales para estrógeno o progesterona convirtiéndose en la diana molecular a antagonizar para el manejo de la inmensa mayoría de ellas. Estudios preclínicos han establecido que la activación de los receptores de estrógeno causa proliferación celular por la activación de otras vías de transducción de señales (1).

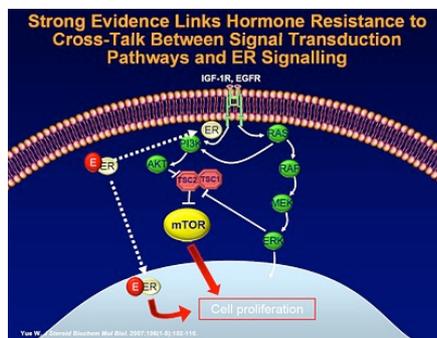


Figura 1. Co-estimulación del mTOR y el receptor de estrógeno

Una de ellas es la vía del PI3K (fosfoinositol 3 quinasa), AKT que tienen como intermediario importante el mTOR (mammalian target of rapamycin). La activación del mTOR causa proliferación celular. Los estudios iniciales con Temozolomida + Letrozol fueron negativos (2, 3), quizás porque la reducción de dosis era muy común (pobre tolerancia). El TAMRAD es un estudio fase II aleatorizado que exploró la combinación Tamoxifén + Everolimus en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente expuestas a inhibidores de aromatasa (4). Los investigadores encontraron un incremento en el beneficio clínico del 42% a 61% ( $p=0.045$ ), y un incremento en el tiempo a la progresión (TTP) de 4.5 meses a 8.6 meses ( $HR=0.54$ ,  $p=0.002$ ). El beneficio se circunscribió a los pacientes con RESISTENCIA SECUNDARIA\* con un TTP de 5.5 meses comparado con 14.8 meses en los grupos que recibieron tamoxifén o tamoxifén + everolimus,

respectivamente ( $HR=0.46$ ,  $p=0.008$ ). La supervivencia global de este estudio no ha alcanzado la madurez suficiente para considerarse definitiva, pero los resultados preliminares son altamente positivos a favor de la combinación.

### BOLERO-2(5)

El BOLERO-2 es un estudio fase III que incluyó a 724 mujeres postmenopáusicas con carcinoma de mama avanzado, con receptores de estrógeno positivos, HER2 negativo, refractarios a terapia previa con letrozol o anastrozol. Las pacientes fueron asignadas a tratamiento control con exemestano (EXE) 25 mg vía oral cada día + Placebo ( $n=239$ ), o el brazo experimental con exemestano 25 mg vía oral cada día + everolimus 10 mg vía oral cada día (EXE+EVE)( $n=485$ ). Las pacientes fueron estratificadas por compromiso visceral o sensibilidad a terapia hormonal previa\*. El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión PFS (Figura 2).

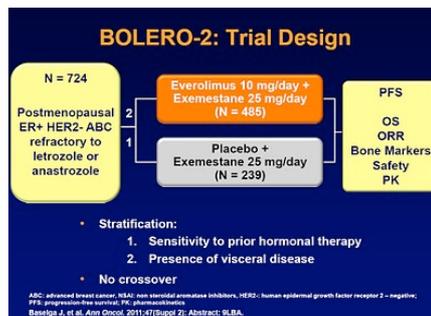


Figura 2. Diseño del Bolero-2

El Bolero-2 fue un estudio positivo, con un incremento en la PFS de 2.8 meses a 6.9 meses a favor de la combinación Exemestano + Everolimus ( $HR=0.43$ ,  $p=0.0000000000000014$ ) - en la evaluación local (Figura 3). La evaluación central mostró una PFS de 4.1 meses comparada con 10.6 meses a favor de Exemestano + Everolimus ( $HR=0.36$ ,  $p= 3.3$  por 10 a la -15). La tasa de respuesta (ORR) y el beneficio clínico (CB) también fueron superiores en el grupo que recibió exemestano + everolimus (ORR: 9.5%, CB: 33.4%, respectivamente) al compararlo con exemestano + placebo (ORR: 0.4%, CB: 18%),  $p<0.001$  para ambas comparaciones. Los resultados de supervivencia global no se han reportado. La calidad de vida en ambos grupos fue similar. Los efectos adversos con Everolimus + Exemestano fueron estomatitis/mucositis (Cualquier grado: 56%, Grado 3: 8%), fatiga (Cualquier grado: 33%, Grado 3: 3%), disnea (Cualquier

grado: 18%, Grado 3: 4%), anemia (Cualquier grado: 16%, Grado 3: 5%), hiperglicemia (Cualquier grado: 13%, Grado 3: 4%), incremento de la AST (Cualquier grado: 13%, Grado 3: 3%), pneumonitis (Cualquier grado: 12%, Grado 3: 3%). Como es de esperarse, la frecuencia de eventos adversos fue un poco mayor con la combinación que con el exemestano. No hubo muertes asociadas al tratamiento.

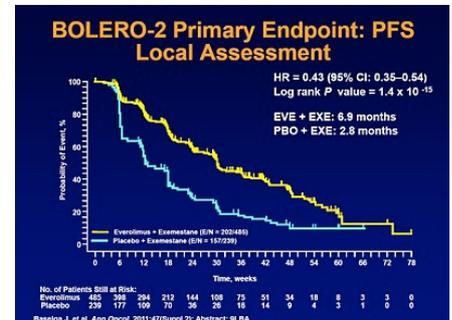


Figura 3. Supervivencia libre de progresión que favorece la combinación Everolimus + Exemestano

### Comentario

La presentación del BOLERO-2 fue lugar a dudas el más importante avance de la oncología en este ECCO 2011 en Estocolmo. Considero que su aplicabilidad es inmediata, y abre una nueva terapia molecular dirigida para el manejo de pacientes con carcinoma de mama metastásico con receptores hormonales positivos. Existe la posibilidad de que hallazgos similares se documenten también con otros tipos de carcinoma de mama - específicamente los HER2+ - que también estimulan la vía mTOR.

### \*Definiciones

#### Relevantes para el TAMRAD (4)

#### Resistencia primaria a terapia hormonal:

recaída durante la terapia adyuvante, progresión antes de 6 meses de iniciada la terapia hormonal en enfermedad metastásica.

#### Resistencia secundaria a terapia hormonal:

Recaída que ocurre después de terapia hormonal por 6 meses, o más, en enfermedad metastásica, o respuesta previa y progresión subsecuente a terapia hormonal metastásica.

#### Relevantes para el BOLERO-2 (5)

#### Sensibilidad a terapia hormonal previa:

$\geq 24$  meses de terapia hormonal antes de la recurrencia en tratamiento adyuvante o respuesta / estabilización por  $\geq 24$  semanas de terapia hormonal para enfermedad avanzada.

**Referencias**

1. Boulay A, et al. Clin Cancer Res 2005;11(14):5319-5328.
2. Baselga J, et al. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(Suppl 1): Abstract 1068.
3. Chow LWC, et al. Breast Cancer Res Treat. 2006;100 (Suppl 1): Abstract 6091.
4. Bourgier C, et al. Ann Oncol. 2011;47(Suppl 2):Abstract 5005.
5. Baselga J, Campone M, Sahmoud T, et al. Everolimus in Combination with Exemestane for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer Who Are Refractory to Letrozole or Anastrozole: Results of the BOLERO-2 Phase III Trial. Ann Oncol. 2011;47(Suppl 2): Abstract: 9LBA.



# 22 de diciembre de 2011 **OncoTwits** Verdades oncológicas en 140 caracteres o menos

por **Mauricio Lema Medina**

Qué tal si usamos el Twitter para comunicar aquellos estudios nuevos que moldean nuestra práctica, nos ilustran un principio, o simplemente son interesantes? Desde hace algunos días hemos realizado eso en Astorga Clínica de Oncología. A continuación se enumeran los twits más relevantes contribuidos por Mauricio Luján Piedrahíta, David Gómez Duque y el suscrito.

Las reglas (implícitas o explícitas) que hemos seguido son: Inglés como lengua franca de la ciencia (y más lacónica, cosa útil cuando el límite son 140 caracteres por twit). Extenso uso de siglas (ver abajo) y signos. El uso de un enlace al abstract del artículo original cuando aplica.

Si desea contribuir, envíe su OncoTwit a:  
<http://twitter.com/mlema>

Significado de signos y siglas

Abs: Abstract

ADT: Androgen Deprivation Therapy

AI: Aromatase Inhibitor

AML: Acute myelogenous Leukemia

ANC: Absolute Neutrophil Count

Ann Onc: Annals of Oncology

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASH: American Society of Hematology (annual meeting)

CB: Clinical Benefit

CDSR o Cochrane: Cochrane Database Systematic Review

ChemoRT: Chemoradiation

CR: Complete response

CRC: Colorectal cancer

CT: Chemotherapy

CT/RT or CT-RT: Concomitant RT and CT,

CT→RT: Sequential CT followed by RT

DFS: Disease-Free Survival

EBC: Early Breast Cancer

F/U: Follow-up

FU: Fluoruracil

G3/4: Grade 3 or 4 toxicity

GC: Gastric cancer

HD or HL: Hodgkin's Disease

HR: Hazard-Ratio

HR+: Hormone-Receptor Positive

JCO: Journal of Clinical Oncology

LN+: Lymph-Node positive

Lum A: Luminal A

Lum B: Luminal B

M: month

MA: Meta-análisis

MBC: Metastatic Breast Cancer

MCL: Mantle-Cell Lymphoma

MDS: Myelodysplastic syndrome

NEJM: New England Journal of Medicine

NHL: Non-Hodgkin's Lymphoma

NS: Non – statistically – significant

ORR: Overall response rate

OS: Overall survival

P2T: Phase 2 Trial

P3T: Phase 3 Trial

pCR: Complete pathologic response

PCR: Practice Changing Result

PCR(?): A trial that would be PCR if agent available in Colombia

PFS: Progression-Free Survival,

POP: Post-operativ

PR: Partial response

R: Rituximab

RCT: Randomized controlled trial

RR: Relative Risk (Context)

RR: Response Rate (Context)

RT: Radiotherapy

SABCS: San Antonio Breast Cancer Symposium

SCT: Stem Cell Transplantation

TNBC: Triple-Negative Breast Cancer

TTP: Time to progression

WCLC: World Conference on Lung Cancer

X: Xeloda, Capecitabine

Yr: Year

+, - (ø), =: Positive, negative or equivalent trial, respectively

A continuación están los twits de 12/2011.

MA: 4141 ptes. Cardiovascular death in prostate cancer ptes: ADT vs control. Not different (RR 0.93; 0.79-1.10; P=.41).  
<http://jama.ama-assn.org/content/306/21/2359.abstract>

CDSR. 2197 ptes, adjuvant CT endometrial CA. OS: RR 0.88 (0.79-0.99), HR 0.74 (0.64-0.89). CT may add value to RT. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003175.pub2/abstract;jsessionid=E6965AD8FBB6B7C706C22E83A848FF61.d03t02>

Cochrane (MA, n=853): No difference in OS, Distant metastasis, Local recurrence with CT/RT, CT→RT, RT→CT in EBC as long as RT<7m POP → ←CT/RT ↑ hematologic toxicity/esophagitis, ↓ nausea/vomiting, RT→CT ↑ neutropenic sepsis <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005212.pub2/pdf>

+ - ASH - Abs 763 P2T (n=75) - Vorinostat + Idarubicin + Cytarabine in AML or HR MDS 1st-line: ORR: 85%, CR rate: 76%

MA: Ann Onc. X Vs 5FU 6171 patients CRC and GC. HR OS 0.94 (0.89–1.00; P = 0.0489). Can be used interchangeably. <http://m.annonc.oxfordjournals.org/content/22/12/2604>

PCR(?) - ASH - Abs 443 P2T(n=58) - Brentuximab (AntiCD30) in Rel/Ref Anaplastic LCL: ORR / Dur Of Resp / CR: 86% / 13m / 59%. 1yr OS≈70%

PCR - ASH - Abs 439 RCTx2 (n=580) - R-CHOP vs R-FC ↑ OS 73 vs 43m (p=.002) in Fit MCL >60. R maintenance ↑2x PFS vs Ifn in R-CHOP pts

? - ASH - GAUSS RP2T (n=149) - (Abs 269): Obinutuzumab (Anti CD20 MOA) vs Rituximab(R) ↑ORR 44 vs 27%, = PFS in R pretreated Follicular NHL  
? - ASH - Abs 96 - Auto SCT ↑? OS in relased T-Cell NHL -

# 22 de diciembre de 2011 OncoTwits

## Verdades oncológicas en 140 caracteres o menos

por Mauricio Lema Medina

Retrospective: (n=204, 38 SCT): OS 47 vs 23m (Bias?), OS post relapse: 23 vs 5.7m

+ - ASH - Abs 95 - P2T in Relapsed NHL (n=73): Alisertib (Aurora A KI, 50mg x2/d x7, q21): ORR 32% (CR: 12%). G3/4 ↓ ANC/PLT/Muc: 63/31/15%

= - WCLC - BTOG2 (n=1363) - (Abs O01.93): Unexpected ↑ G3/4 toxicity with GemCarbo6 vs CisGem 80 mg/m<sup>2</sup> (GC80) vs GC50 57%/41%/27%.

= - WCLC - BTOG2 (n=1363) - (Abs O01.93): ↑ORR and = OS with CisGem 80 mg/m<sup>2</sup> (GC80)/GC50/GCarbo (AUC6) 25/33/28% (p=0.01) & 8.3/9.5/10m (NS)

+ - JCO - 93% & 95% 2yr RFS in Control (Surgery (S), n=20) & Case (No S, n=21) pts with pCR with CT-RT in Rectal Ca →

← Proposed F/U in pCR post ChemoRT rectal cancer not undergoing surgery [pic.twitter.com/hMY3WGgR](http://pic.twitter.com/hMY3WGgR)  
<http://jco.ascopubs.org/content/29/35/4633.abstract>

PCR - NEJM -BOLERO 2 (n=724) - Everolimus + Exemestane (E) ↑PFS compared to E: 10m vs 4 (HR:0.35) in AI refractory MBC <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109653>

+ - SABCS PD09-06 -Everolimus + Cisplatin + Paclitaxel (5 mg PO QD + (25 + 80 mg/m<sup>2</sup>) d1, 8, 15, q28d) in MBC (TNBC 62%): ORR 23%, TTP: 5m

ø - TEACH - (SABCS Abstract S4-7): Delayed Lapatinib (>1 yr after surgery) fails to ↑ DFS vs Placebo in HER2+ EBC

ø - GAIN - (SABCS Abstract S2-4): Adjuvant ibandronate does not improve DFS, or OS in LN+ <65yo EBC

PCR(?) - NEJM - CLEOPATRA: ↑ PFS 18.5m (Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel PTD) vs 12.4m (TD) in 1st-Line HER2+ MBC <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216>

PCR - NEJM - HD.6: ↑ OS in ABVD (4-6 cycles) vs RT in Non-Bulky Stage IA & IIA HD (94 vs 87%, HR: 0.5, p=0.04) [http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1111961?query=featured\\_home](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1111961?query=featured_home)

PCR - SWOG S026 (SABCS Abstract S1-1): Fulvestrant + Anastrozol ↑ ≈20% in PFS & OS (vs Anastrozol) in 1st-Line PostMenopausal HR+ MBC

PCR(?) - SABCS P1-17-07: P2T Carboplatin (AUC 6 q3w) + Everolimus (10 qd) in MBC: ORR 36%, CB: 86%. G3/4 ↓ Platelets: 38%, G3 ↓ ANC: 25%

PCR - GeparTrio (SABCS Abstrac S3-2): NeoAdj TAC x2, then NX x4 for minimal response ↑ DFS & OS in Luminal A, Luminal B Her2+ EBC and LABC→

← NeoAdj TAC x8 ↑ 22% DFS (vs x6) in responders. pCR not prognostic in Lum A, B. No benefit of Adaptive CT for HER2+, Lum B HER2- and TNBC

PCR - ABCSG 12 (SABCS Abstract S1-2): 28% & 37% ↑ in DFS & OS with IV Zoledronic Acid 4 mg q6m in PreMenopausal HR+ EBC (>40 yo)

PCR - ZO-FAST (SABCS Abstract S1-3): 38% ↑ in DFS with immediate Zoledronic Acid (4 mg IV q6m) + Letrozole in PostMenopausal HR+ EBC