

Principales avances en el cáncer de próstata e intestino

La inmunoterapia en el cáncer de próstata y el desarrollo de nuevos inhibidores de la tirosina-quinasa en el cáncer gastrointestinal estromal se perfilan como enfoques terapéuticos prometedores para mejorar el control de la enfermedad.

El cáncer de próstata es el cáncer que más veces se diagnostica en los hombres y es a nivel mundial la sexta causa de muerte en personas del sexo masculino. Diagnosticado en fase temprana, puede ser tratado de manera eficaz con cirugía o radioterapia. El tratamiento habitual del cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración (CRPC) sigue siendo la privación de andrógenos, usualmente en combinación con quimioterapia, terapia dirigida al receptor de los andrógenos o radioterapia alfa con radio-223. Sin embargo, en hasta un tercio de los pacientes con enfermedad localizada ésta acaba progresando a un estadio avanzado o metastásico a pesar de la aplicación de estos tratamientos. Las investigaciones llevadas a cabo en la última década ponen de manifiesto que el de próstata es un cáncer inherentemente inmunológico, lo que ha llevado al desarrollo de diferentes productos inmunoterapéuticos, entre los que se incluyen Sipuleucel-T, ipilimumab, Prostavac-VF y GVAX. Por otro lado, los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son los neoplasmas mesenquimales más comunes del tracto digestivo, con una incidencia de diez nuevos casos por millón.

Se caracterizan en su mayoría por la presencia de una mutación en el proto-oncogen c-kit, a la cual va dirigida la terapia primaria con imatinib. Sin embargo, los avances en la biología tumoral y en la oncogenética han revolucionado las opciones de tratamiento para estos pacientes. La evidencia actualmente disponible indica que el estatus mutacional tiene un importante impacto en la prognosis, recurrencia, respuesta a la terapia y resistencia a los inhibidores de tirosina-quinasa, lo que ha llevado, por un lado, a re-examinar la terapia dirigida con imatinib en subgrupos de pacientes cuyos tumores presentan características moleculares específicas y, por otro, a desarrollar fármacos que puedan vencer la resistencia a imatinib.

Cáncer de próstata Sipuleucel-T

Las células dendríticas (DCs) autólogas ofrecen un gran potencial en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluido el de próstata, por su capacidad de activar a linfocitos T citotóxicos específicos de antígenos tumorales. Sipuleucel-T es una vacuna basada en DCs generadas a partir de células mononucleares de sangre periférica

del propio paciente. Éstas son incubadas con una proteína de fusión formada por la fosfatasa ácida prostática (PAP) y la citoquina GM-CSF. En un plazo no superior a 2 días, el cultivo produce un amplio espectro de citoquinas relacionadas con la activación de las células presentadoras del antígeno (APC) y de los linfocitos T. El cultivo activado, que típicamente contiene 50 millones de DCs activadas, es reinfundido al paciente y actúa sobre las células que expresan PAP, una glucoproteína expresada mayoritariamente en células prostáticas y cuyo grado de expresión se correlaciona con el estadio del tumor. En el suero, los niveles elevados de PAP se asocian a peor supervivencia y menor respuesta a la radioterapia. El componente GM-CSF actúa como un inmunostimulador, promoviendo el desarrollo y la maduración de las APC, en particular de las DCs de tipo 1 responsables de la iniciación de las respuestas inmunitarias citotóxicas. En estudios secuenciales de fase I/II en pacientes con enfermedad progresiva, Sipuleucel-T fue bien tolerado y dio lugar a respuestas linfoproliferativas y humorales frente a PAP en una proporción de pacientes, eventos que se asociaron a mayor tiempo hasta la progresión. Aunque este beneficio no se confirmó en los siguientes 3 estudios de fase III, éstos sí demostraron un aumento significativo de la mediana de supervivencia global (alrededor de 4 meses) con Sipuleucel-T. La supervivencia se correlacionó positivamente con el número y grado de activación de las APC a la finalización del cultivo y antes de ser inyectadas al paciente. A pesar de la demostrada utilidad clínica de Sipuleucel-T, todavía no existe una explicación acerca de por qué el tratamiento no tienen efecto sobre la supervivencia libre de progresión en el cáncer de próstata avanzado.

Ipilimumab

El antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4) es inducido tras la activación de las células T e interacciona con sus receptores en las APC, atenúando la respuesta inmunitaria. Esta acción de control sobre la respuesta inmunitaria ha sido explotada mediante ipilimumab, un anticuerpo que bloquea la actividad inhibitoria de CTLA4. En un estudio de fase III en pacientes con CRPC metastásico y resistente a docetaxel, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue de 30,7% con ipilimumab frente a 18,1% con placebo, sin que se observaran diferencias en supervivencia global. Reducciones de más del 50% en los niveles del antígeno sérico prostático (PSA) fueron asimismo más frecuentes en el grupo tratado con ipilimumab. En el subgrupo de pacientes con factores pronósticos favorables, tales como ausencia de metástasis viscerales, anemia o niveles elevados de fosfatasa alcalina, ipilimumab tras la radioterapia proporcionó beneficio en términos de supervivencia global (22,7 meses frente a 15,8 en el grupo placebo).

Prostvac-VF

Los vectores virales constituyen una atractiva opción en la inmunoterapia del cáncer de próstata porque mimetizan una infección natural e inducen potentes respuesta inmunitarias frente al antígeno tumoral codificado por el vector. La vacuna viral Prostvac-VF se compone de cepas atenuadas de la viruela aviar y de otro virus emparentado con el de la viruela bovina. Ambos virus codifican un antígeno PSA completo, modificado con un epítipo agonista

Prostvac-VF prolongó la mediana de supervivencia global en 8,5 meses y casi dobló la tasa de supervivencia a los 3 años en el cáncer de próstata

que aumenta la inmunogenicidad y 3 moléculas coestimuladoras que facilitan la activación de los linfocitos T. Los vectores carecen de capacidad replicativa y no se integran en el genoma de la célula huésped, lo que permite una administración controlada de los transgenes. La seguridad y tolerabilidad de Prostvac-VF ha sido establecida en ensayos de fase I. En un ensayo controlado de fase II en pacientes con CRPC mínimamente sintomático, Prostvac-VF prolongó la mediana de supervivencia global en 8,5 meses y casi dobló la tasa de supervivencia a los 3 años, si bien no tuvo efecto sobre la supervivencia libre de progresión. De los resultados de otro estudio de fase II puede concluirse que los pacientes con tumores menos agresivos o en fase más temprana son los que más beneficio pueden obtener de esta terapia.

GVAX

GVAX es una vacuna constituida por una mezcla de dos líneas celulares de cáncer de próstata, una de ellas sensible a los andrógenos, modificadas para expresar la citoquina GM-CSF de manera constitutiva e irradiadas para evitar su proliferación. El razonamiento tras este enfoque es inducir una respuesta inmunitaria contra antígenos compartidos entre ambas líneas y el tumor del paciente. En este proceso, el GM-CSF funciona como un agente quimiotáctico para las DCs, al tiempo que facilita su maduración y capacidad de presentación del antígeno a los linfocitos T. El uso de células alogénicas reduce el coste y el tiempo de producción, en comparación con las vacunas basadas en células autólogas.

Varios estudios de fase I/II han demostrado la seguridad y tolerabilidad de GVAX. En un ensayo de fase II en 55 pacientes con CRPC y metástasis radiológicas tratados con 2 dosis crecientes de GVAX, la mediana de tiempo hasta la progresión del PSA fue de 2,3 y 3,7 meses, respectivamente. La mediana de supervivencia global tras el inicio del tratamiento fue de 24 y 34,9 meses, respectivamente, comparado con los 19,5 meses estimados por el nomograma de Halabi. En otro ensayo de fase II en 80 pacientes de características clínico-patológicas similares, la dosis más elevada de las 3 empleadas se asoció a la mayor mediana de supervivencia (35 meses). La proporción de pacientes que generaron una respuesta inmunitaria tumoral contra los componentes de la vacuna aumentó con la dosis, alcanzando el 89% en los que recibieron la dosis mayor. La mediana de supervivencia en estos pacientes fue muy superior a la de los pacientes que no generaron anticuerpos (34 frente a 16 meses), lo que sugiere que la inducción de anticuerpos se asocia a un mejor desenlace clínico. La evidencia obtenida en fase II ha impulsado dos ensayos de fase III en pacientes con CRPC, con o sin dolor asociado al cáncer, en los que se intentó comparar GVAX con docetaxel/prednisona. Sin embargo, ambos ensayos fueron

suspendidos de manera prematura debido a un excesivo número de muertes en el grupo tratado con GVAX y a la previsión estadística de fracaso en la consecución del objetivo de supervivencia. A pesar de ello, GVAX sigue siendo explorada en combinación con ipilimumab en nuevos ensayos clínicos.

Cáncer gastrointestinal estromal (GIST) Imatinib

Aunque la mayoría de GIST presenta mutaciones en c-kit, hasta un 35% lo conserva en su estado normal y en un 5-7% se observan mutaciones en el gen PDGFRA, el cual codifica un receptor de secuencia muy similar. La quimioterapia sistémica y la radioterapia son notoriamente ineficaces en cualquiera de estas formas de GIST. Dado que la activación de tirosín-quinasas es el mecanismo impulsor de la tumorigénesis, la inhibición de estos enzimas se ha convertido en la modalidad terapéutica de elección. Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de imatinib en pacientes con mutaciones en los exones 9 y 11 de c-kit, siendo este fármaco el tratamiento tradicional en pacientes con GIST resecaado y de alto riesgo, así como en el GIST metastásico.

Principales estudios con imatinib en GIST

Los pacientes que muestran resistencia innata o adquirida a imatinib pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de espectro más amplio, como sorafenib, sunitinib o regorafenib.

Regorafenib

Un ensayo de fase II en 33 pacientes no respondedores ni a imatinib ni a sunitinib mostró que el 75% se benefició del tratamiento con regorafenib, con respuestas completas o parciales o enfermedad estable durante al menos 16 semanas, siendo el beneficio independiente de la presencia de mutaciones en c-kit. El ensayo de fase III GRID en 199 pacientes con GIST metastásico o irresecaable y no respondedores ni a imatinib ni a sunitinib, mostró una significativa mejora en la supervivencia libre de progresión con regorafenib (4,8 frente a 0,9 meses en el grupo placebo) y una tasa de control de la enfermedad del 52%, comparado con el 9% en el grupo placebo. Aunque no se observaron diferencias en supervivencia global, todos los subgrupos de edad, localización geográfica y número de líneas de terapia se beneficiaron. Los efectos adversos de grado 3 o superior más comunes asociados a regorafenib fueron la hipertensión, el síndrome de manos y pies y la diarrea. En los EE.UU. regorafenib está ahora considerado como tratamiento

estándar para pacientes con las características de los incluidos en el GRID y actualmente está siendo evaluado como terapia adyuvante en el cáncer colorrectal tras la resección de metástasis hepáticas.

Indicaciones aprobadas por la FDA para los inhibidores de tirosín-quinasas en GIST.

En los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento con imatinib, sunitinib o regorafenib, el uso de sorafenib o nilotinib está recomendado en base a evidencia limitada y sin que exista aprobación por la FDA. En los pacientes de este grupo que presentan la mutación D842V en el exón 18 de PDGFRA, dasatinib está recomendado sobre la misma observación.

Actualmente, crenolanib, un nuevo inhibidor de la actividad tirosín-quinasa del PDGFR, se encuentra en desarrollo clínico. Un ensayo de fase II en pacientes con la mutación D842V demostró diferentes grados de respuesta radiológica según PET en el 58%, si bien esta respuesta no se confirmó mediante CT. En el tratamiento de los tumores con mutaciones en el gen PDGFR siguen existiendo cuestiones no resueltas; en particular, la dosis óptima y la secuencia de las diferentes líneas de terapia. +

Fármaco	Indicaciones
Imatinib	Terapia adyuvante post- resección
Tumor maligno Kit(+) irresecaable y/o metastásico	Fase III, metastásico o irresecaable
Sunitinib	Intolerancia a imatinib o progresión de la enfermedad
Regorafenib	Progresión de la enfermedad tras la terapia con imatinib o sunitinib

Estudios	Diseño	Resultado por genotipo c-kit
US Finnish B222	Fase II, metastásico o irresecaable	Mayor supervivencia en los portadores de mutación en el exón 11.
EU-AUS Trial	Fase III, metastásico o irresecaable	Respuesta en los portadores de mutación en el exón 9 tras la progresión, a dosis elevadas.
US-CDN	Fase III, metastásico o irresecaable	Mejor respuesta y supervivencia en los portadores de mutación en el exón 11.
GIST Meta-analysis	Metanálisis de los dos anteriores	Confirma el resultado anterior y el beneficio de dosis elevadas en los portadores de mutación en el exón 9.
ACOSOG	Fase II, terapia adyuvante	Mejora en la supervivencia libre de recurrencia en los portadores de mutación en el exón 11.
ACOSOG Z9001	Fase III, terapia adyuvante, tumores ≥ 3 cm, independiente del riesgo de recurrencia	Mejora en la supervivencia libre de recurrencia en los portadores de mutación en el exón 11.
SSG XVIII	Fase III, terapia adyuvante, riesgo de recurrencia alto o medio	Mejora en la supervivencia libre de recurrencia con terapia prolongada en los portadores de mutación en el exón 11.