



Archivos Españoles de Urología

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

Gil-Bazo, Ignacio

COMENTARIO EDITORIAL de: TERAPIAS DIRIGIDAS EN EL CÁNCER GENITOURINARIO:
¿SUEÑO O REALIDAD?

Archivos Españoles de Urología, vol. 63, núm. 9, noviembre, 2010, pp. 788-789

Editorial Iniestares S.A.

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181019363006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

COMENTARIO EDITORIAL de:

TERAPIAS DIRIGIDAS EN EL CÁNCER GENITOURINARIO: ¿SUEÑO O REALIDAD?

*Ignacio Gil-Bazo. Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.
igbazo@unav.es*

En los últimos años hemos sido testigos de cómo una enfermedad previamente considerada terapéuticamente "huérfana" y de pronóstico muy pobre se ha convertido en una entidad no sólo tratable sino incluso controlable. Estamos pensando desde luego en el carcinoma de células renales (CCR). Esta milagrosa transformación no hubiera sido posible sin el meticuloso conocimiento de las vías moleculares involucradas en la iniciación, progresión y metástasis tumoral (1). Esas vías de señalización han permitido el descubrimiento de distintas dianas moleculares frente a las cuales se han investigado y desarrollado clínicamente de forma rápida y precisa nuevos inhibidores de tirosina quinasa (ITQ).

Sólo hace unos diez años, Ronald Bukowski escribió un artículo de revisión sobre el manejo clínico del CCR metastásico donde concluía que el tratamiento más útil para pacientes con buen estado funcional era IL2 recombinante en combinada o no con IFN- α y que las medidas paliativas y/o la observación debían ser consideradas para cualquier paciente con enfermedad avanzada (2). En ese momento de hecho, las limitadas opciones terapéuticas permitían alcanzar una tasa de respuestas de entre el 15 y el 20% con una supervivencia global (SG) a 5 años estimada del 11%. Desde diciembre de 2005, seis nuevos fármacos (sunitinib, bevacizumab-IFN- α , sorafenib, temsirolimus, pazopanib, everolimus), la mayoría de ellos ITQ antiangiogénicos, han sido aprobados para su empleo terapéutico en esta enfermedad, modificando para siempre la historia natural del CCR metastásico. Por ejemplo, cuando un paciente comienza tratamiento con una primera línea con sunitinib es esperable una mediana de SG mayor a dos años (3).

Desafortunadamente, este enorme y exitoso esfuerzo económico y tecnológico sólo ha demostrado su eficacia en el ámbito terapéutico del CCR y no parece ser el caso de otros tumores genitourinarios importantes e incluso más incidentes como el cáncer de próstata o vejiga (4).

En el presente número de esta revista, Wallerand et al. revisan en profundidad la evidencia actualizada sobre el uso de ITQ contra el cáncer de próstata y vejiga en el contexto de la práctica clínica (5). Además se aporta y discute la base racional básica y traslacional que subyace a su desarrollo terapéutico. Este interesante trabajo destaca la importancia crítica que posee el conocimiento de los procesos celulares tumorales a nivel molecular y de cómo esos procesos han sido empleados para combatir las células neoplásicas con distintas tasas de éxito.

En el caso del cáncer de próstata de hecho, los últimos hallazgos relevantes sobre el receptor de andrógenos y su vía de señalización celular han permitido el diseño y desarrollo de uno de los fármacos más prometedores en este campo actualmente en investigación, MDV3100 (7). Este agente es un nuevo antagonista específico del receptor de andrógenos mucho más potente que la bicalutamida y se encuentra actualmente en desarrollo clínico en dos ensayos clínicos fase 3 distintos, uno en segunda línea tras progresión a docetaxel y otro en el contexto de resistencia a castración previo al inicio de tratamiento de quimioterapia basada en docetaxel (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Otro medicamento desarrollado recientemente, el acetato de abiraterona, un inhibidor selectivo de CYP17, es también un agente hormonal que ha demostrado una interesante actividad preliminar antitumoral frente al cáncer de próstata resistente a castración tanto antes como después de quimioterapia basada en docetaxel (8-10). Su potencial eficacia fue igualmente sospechada en base a un profundo conocimiento de las implicaciones del CYP17 sobre el bloqueo de la producción de andrógenos (11). Su actividad definitiva contra el cáncer de próstata también se encuentra actualmente en fase de evaluación clínica (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Con respecto al cáncer de vejiga sin embargo, no se han publicado recientemente avances significativos en el desarrollo clínico de terapias dirigidas demostrando una actividad antineoplásica relevante. En cualquier caso, existen distintos ensayos clínicos en marcha actualmente que investigan el papel en el tratamiento del cáncer de vejiga de ITQ activos frente a CCR (<http://www.clinicaltrials.gov>). La mayoría de ellos centra su atención en la actividad de sunitinib en distintos escenarios clínicos (neoadyuvancia, adyuvancia, primera línea en metastásicos, segunda línea en metastásicos, monoterapia, en combinación con cisplatino y gemcitabina...). Otros sin embargo evalúan distintos regímenes basados en sorafenib frente al cáncer de vejiga. También se encuentran en fase actual de reclutamiento para pacientes con carcinomas de células transicionales de urotelio (<http://www.clinicaltrials.gov>) algunos ensayos clínicos con inhibidores de mTOR.

En la era de las terapias dirigidas, los ITQ junto con anticuerpos monoclonales y otras pequeñas moléculas se encuentran en fase de investigación frente a tumores genitourinarios. Los diversos aspectos biológicos de cada uno de esos tumores podrían ser responsables de los distintos patrones de respuesta observados con los nuevos agentes terapéuticos. Los próximos pocos años ayudarán a desenredar la complejidad molecular de los cánceres genitourinarios y permitirá aclarar el verdadero impacto clínico de las terapias dirigidas sobre estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma--molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 185-7.
2. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198-220.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. *Cancer Statistics*, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009.
5. Wallerand H, Robert G, Bernhard JC, Ravaud A, Patard JJ. Tyrosine-kinase Inhibitors in the treatment of muscle invasive bladder cancer and hormone refractory prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2010; 63:773-87.
6. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, Wongvipat J, Smith-Jones PM, Yoo D, Kwon A, Wasielewska T, Welsbie D, Chen CD, Higano CS, Beer TM, Hung DT, Scher HI, Jung ME, Sawyers CL. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787-90.
7. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, Rathkopf D, Shelkey J, Yu EY, Alumkal J, Hung D, Hirmand M, Seely L, Morris MJ, Danila DC, Humm J, Larson S, Fleisher M, Sawyers CL. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437-46.
8. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, Martins V, Lee G, Kheoh T, Kim J, Molina A, Small EJ. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1481-8.
9. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, Taplin ME, Bubley GJ, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Anand A, Kosciuszko M, Larson SM, Schwartz LH, Fleisher M, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1496-501.
10. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, Molife LR, Hunt J, Messiou C, Parker C, Dearnaley D, Swennenhuis JF, Terstappen LW, Lee G, Kheoh T, Molina A, Ryan CJ, Small E, Scher HI, de Bono JS. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1489-95.
11. Hu Q, Jagusch C, Hille UE, Haupenthal J, Hartmann RW. Replacement of imidazolyl by pyridyl in biphenylmethylenes results in selective CYP17 and dual CYP17/CYP11B1 inhibitors for the treatment of prostate cancer. *J Med Chem* 2010; 53: 5749-58.