

Sorafenib (BAY 43-9006) e Ifosfamida como tratamiento de 2ª línea de pacientes con sarcoma de Partes Blandas

Se trata de un ensayo clínico de Fase I-II, no aleatorizado, multicéntrico, abierto, en dos etapas; una primera etapa en la que se determinará la dosis óptima de la combinación de Sorafenib e Ifosfamida en el tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado que hayan recibido previamente antraciclinas o que no sean candidatos a recibirlas, y una segunda etapa en la que se determinará la eficacia de esta combinación medida en porcentaje de pacientes libre de progresión a los 3 y 6 meses.

- Sorafenib:

Sorafenib es una diaril-urea novedosa, potente y disponible para administración por vía oral, que posee una doble acción antineoplásica al inhibir la proliferación de las células tumorales y la angiogénesis tumoral. El sorafenib tiene como diana la vía de señalización en cascada Ras/Raf/MEK/ERK a nivel de la cinasa Raf, y, mediante sus efectos inhibidores sobre esta cascada de quinasas miogénicas, interfiere en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (12).

En estudios preclínicos se ha demostrado que sorafenib inhibe las siguientes dianas in vitro (13):

- B-raf de tipo salvaje.
- b-raf V600E oncogénica
- Receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR 1,2 y 3), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR- β) y RET tirosina quinasa.
- Receptores tirosina quinasa c-Kit y Flt-3 que favorecen el desarrollo de neoplasias.

En modelos in vivo animales, sorafenib indujo la inhibición del crecimiento tumoral de forma dosis dependiente en varios tipos de tumores (riñón, mama, páncreas, colon ovario y cáncer de pulmón no microcítico).

En cuatro estudios de fase I diseñados para determinar la DMT (14-17) se incluyeron pacientes con tumores sólidos metastáticos, resistentes al tratamiento y en progresión (n=173). La DMT y la pauta de tratamiento óptima se estableció en la administración oral continua de 400 mg dos veces al día.

En varios estudios traslacionales realizados en diferentes tipos de sarcomas se ha objetivado la expresión del VEGFR y se han correlacionado niveles elevados de este marcador con un alto grado en la histología (18,19). De manera adicional, la inhibición del VEGFR se asoció con actividad antitumoral en modelos preclínicos de sarcoma (20,21).

La seguridad y eficacia del Sorafenib en el tratamiento del sarcoma de partes blandas avanzado se ha estudiado en un ensayo fase II (22) en el que se incluyeron 27 pacientes con sarcoma de partes blandas con enfermedad avanzada. Los pacientes habían recibido al menos una línea de tratamiento quimioterápico previo y recibieron sorafenib (BAY-43-9006) 400 mg dos veces al día durante 12 semanas. Los resultados mostraron un 10% de respuestas y un 20% de pacientes con enfermedad estable. Las principales toxicidades reportadas fueron síndrome mano-pie, eritema cutáneo descamativo, anorexia, diarrea, hipertensión y fatiga.

- Combinación de Sorafenib e Ifosfamida

En general los estudios preclínicos de combinación de sorafenib con otros agentes citotóxicos muestran un incremento en la actividad antitumoral del compuesto. Sin embargo un ensayo reciente en pacientes con sarcoma de partes blandas tratados con la combinación de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal anti-VEGF) y doxorubicina (24) tuvo una incidencia inesperada de toxicidad cardiaca. Este hallazgo sugiere una posible relación entre la inhibición de la actividad del VEGF y la potenciación de la cardiotoxicidad de la doxorubicina, motivo por el cual es deseable realizar combinaciones con otros agentes.

La Ifosfamida es el otro fármaco activo como agente único en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas avanzado. Por lo tanto la combinación de ifosfamida con sorafenib es una estrategia terapéutica a evaluar para aumentar la actividad antitumoral de la ifosfamida.

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con histología demostrable de sarcoma de partes blandas u óseo avanzado. En la fase II del estudio se incluirán únicamente pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado excluyendo los siguientes subtipos: condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma embrionario.

2. Los pacientes elegibles deben haber sido tratados para enfermedad avanzada previamente con antraciclinas o bien no ser candidatos a tratamiento con antraciclinas. El tratamiento previo con ifosfamida no está permitido, salvo que se haya administrado como tratamiento adyuvante.

Se consideran pacientes no candidatos al tratamiento con Antraciclinas los que presenten alguna de las siguientes:

- Antecedentes de cardiopatía isquémica
- Arritmia que haya requerido tratamiento
- Insuficiencia cardiaca congestiva en los 6 meses previos al inicio del estudio
- Antecedente de cardiopatía grado 2 o superior según los criterios NYHA
- FEVI por debajo del límite de normalidad de cada institución

3. Pacientes (hombres y mujeres) de edad igual o superior a 18 años y hasta 72 años de edad.

4. ECOG ≤ 1 en la fase I del estudio y en la fase II del estudio se incluirán pacientes con ECOG ≤ 2 .

5. Enfermedad medible o evaluable en progresión. En el caso de una única lesión medible esta no ha debido ser tratada con radioterapia.

6. Pacientes con una adecuada función hematológica, hepática y renal definida como:

- a. Neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
- c. Hemoglobina ≥ 9 g/dl
- d. Bilirrubina total ≤ 1.5 veces el límite superior de normalidad

- e. ALT y AST ≤ 2.5 veces el límite superior de normalidad (≤ 5 veces el límite superior de normalidad en caso de afectación hepática por el cáncer)
 - f. Creatinina sérica ≤ 1.5 veces el límite superior de normalidad
 - g. INR ≤ 1.5 y APTT en límites normales
 - h. Pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min.
7. Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que han recibido previamente quimioterapia o radioterapia, y con un periodo de lavado menor de 3 semanas o resolución del nadir de leucocitos y plaquetas antes de la inclusión en el estudio.
2. Pacientes gestantes o estar en periodo de lactancia. Las mujeres potencialmente fértiles deben tener un test de embarazo negativo realizado en los 7 días previo al inicio del tratamiento.
3. Pacientes con una esperanza de vida inferior a 12 semanas.
4. Los pacientes potencialmente fértiles de ambos sexos que no utilicen o estén dispuestos a utilizar métodos anticonceptivos apropiados (bien métodos de barrera u otros métodos de control de natalidad) previo a su entrada en el estudio y mientras participen en el mismo. Después de la retirada del tratamiento con BAY 43-9006, los varones deberán usar métodos anticonceptivos durante los 6 meses posteriores.
5. Pacientes que presenten condiciones médicas ó psicológicas que pudieran interferir con la validez del consentimiento informado o cumplimiento con el protocolo.
6. Abuso de sustancias, condiciones clínicas, psicológicas o sociales que pudieran interferir con la participación del paciente en el estudio o con la evaluación de los resultados del estudio.
7. Pacientes con diagnósticos de otra neoplasia excepto carcinoma cervical in situ, carcinomas basocelulares o tumores superficiales de vejiga (Ta y TIS), u otros tumores malignos que recibieron tratamiento curativo >3 años anteriores a la inclusión en el estudio.
8. Tratamiento concomitante con otra quimioterapia.
9. Pacientes que hayan recibido algún fármaco experimental durante los 30 días previos a la inclusión en el estudio.
10. Pérdida de peso significativa ($\geq 10\%$ del peso corporal) en las 6 semanas. previa a la inclusión en el estudio.
11. Cirugía mayor en las 4 semanas previas al inicio de los fármacos del ensayo.
12. Pacientes en los que se haya administrado tratamiento con agentes modificadores de la respuesta biológica tales como G-CSF en las tres semanas previo a la inclusión en el estudio. Pacientes en tratamiento crónico con eritropoyetina o derivados pueden entrar en el estudio siempre y cuando la dosis no se haya modificado en el mes previo a la inclusión en el estudio o durante el transcurso del mismo.
13. Pacientes que presenten alguna contraindicación o con sospecha de alergia a los productos en investigación en el estudio (sorafenib e ifosfamida).
14. Pacientes con historia o evidencia de diátesis hemorrágica y/o coagulopatía.
15. Pacientes en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), con heparinas o derivados heparinoides. Se permiten dosis bajas de warfarina si el INR < 1.5 . Se permiten dosis bajas de aspirina.
16. Episodios de enfermedad tromboembólica como ACVAs (incluidos AITs) acontecidos en los últimos 6 meses.

17. Hipertensión arterial no controlada definida como presión arterial sistólica > 150 mmHG o presión arterial diastólica > 90 mmHg, a pesar de un tratamiento médico adecuado.
18. Pacientes con antecedentes de arritmia cardíaca que requieran tratamiento con antiarrítmicos, angina inestable o nuevo episodio anginoso de inicio en los últimos 3 meses, infarto agudo de miocardio en los seis meses anteriores o insuficiencia cardíaca congestiva > clase II de la NYHA..
19. Pacientes con procesos infecciosos activos bacterianos o fúngicos graves desde el punto de vista clínico (\geq grado 2 de los CTC del NCI, Versión 3).
20. Pacientes con heridas activas, úlceras o fracturas óseas recientes.
21. Pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Rifampicina o Hierba de San Juan.
22. Pacientes que presenten serología positiva para el VIH previamente conocida o hepatitis B o C crónica.
23. Pacientes con metástasis cerebrales conocidas. En los pacientes que presenten síntomas neurológicos se debe realizar un CT ó RMN para excluir metástasis cerebrales.
24. Toda condición inestable o que podría poner en peligro la seguridad del paciente y/o su cumplimiento en el estudio.
25. Pacientes que presenten contraindicaciones o sospecha de hipersensibilidad a mesna o a compuestos tiónicos.