

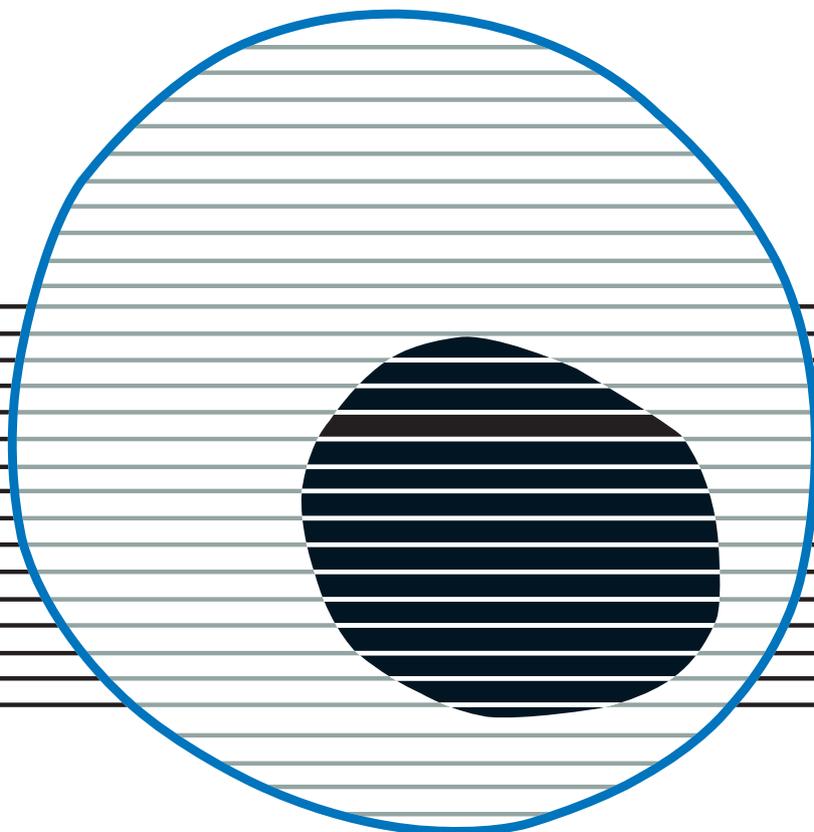
revisiones en

CÁNCER

XXIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2021

VOL. 35, SUPL. 1, 2021





EL PODER DE FRENAR LA PROGRESIÓN CUANTO ANTES EN CÁNCER DE PRÓSTATA*

CPHSm
YA DISPONIBLE
2 INDICACIONES*
CPRC M0
PSA-DT ≤10 meses

FICHA TÉCNICA

En CPHSm¹
33%
reducción del riesgo de muerte¹

TITAN

En CPRC M0
con PSA-DT ≤10 meses²
Más de **6** años
de mediana de OS^o

SPARTAN

Ficha técnica de Erleada® disponible [aquí](#)

TITAN es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional, que incluye pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico y que evalúa Erleada® + TDA vs. placebo + TDA.¹

SPARTAN es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con CPRC M0 y PSA-DT ≤10 meses y que evalúa Erleada® + TDA vs. placebo + TDA.²

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **CPRC M0:** cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **OS:** supervivencia global; **PSA:** antígeno prostático específico; **PSA-DT:** tiempo de duplicación del antígeno prostático específico; **TDA:** terapia de privación androgénica.

*Mediana de rPFS no alcanzada con Erleada® + TDA vs. 22,1 meses con placebo + TDA (HR: 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; p<0,001).¹ Mediana de MFS de 40,5 meses con Erleada® + TDA vs. 16,2 meses con placebo + TDA (HR 0,28; IC 95%: 0,23-0,35; p <0,001).²

^oErleada® está indicado en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis y en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA).⁴

¹Son aquellos pacientes con un PSA-DT menor o igual a 10 meses.

²Erleada® + TDA vs. placebo + TDA. HR: 0,67 (IC 95%: 0,51-0,89; p=0,005).³

^oMediana de OS de 73,9 meses con Erleada® + TDA vs. 59,9 meses con placebo + TDA (HR 0,78; IC 95%: 0,64-0,96; p=0,016). 6 años según el siguiente cálculo: 6 años = 1 año x 12 meses x 6 = 72 meses; 73,9 meses >6 años.²

Referencias: 1. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. 2. Smith MR, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol 2021 Jan;79(1):150-158. 3. Smith MR, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-18. 4. Ficha técnica de Erleada®.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas a este medicamento.



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

SUPL. 1

La combinación de antiangiogénicos con inhibidores de PDL1 como elección en primera línea de cáncer de riñón J. Puente Vázquez	1
Experiencias en cáncer renal avanzado: IO/IO vs. IO/TKI G. de Velasco Oria de Rueda	3
Cambiando el paradigma de la primera línea del cáncer urotelial metastásico M. Á. Climent Durán	5
Cáncer urotelial: papel de la inmunoterapia en enfermedad localizada Á. Pinto Marín	7
Experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis en técnicas de imagen convencional J. Carles Galcerán	9
Manejo de los pacientes con cáncer de próstata mientras dure la pandemia de COVID E. Gallardo Díaz	11
Últimos avances en el manejo de los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico P. Maroto Rey	15
mCPRC: combinaciones y futuros desarrollos E. Castro Marcos	17
La llegada de la medicina de precisión en el cáncer de próstata D. Lorente Estellés	19

Estrategias de combinación con la IO: racional de los diferentes esquemas a través de los tumores J. Zugazagoitia Fraile	21
Analizando largos supervivientes tratados con IO. ¿Qué considerar más allá de la OS? J. Á. Arranz Arija	22
Pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ¿qué ha cambiado la IO? ¿Qué va a seguir cambiando? S. Cabezas Camarero	24
<i>Continuum of care</i> en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico: construyendo el nuevo viaje del paciente A. Rueda Rodríguez	26
Abordaje actual y futuro del carcinoma epidermoide cutáneo A. García Castaño	28
Secuencia y manejo óptimo del carcinoma diferenciado de tiroides T. Alonso Gordo	30
Tres grandes retos en el tratamiento del cáncer de pulmón ALK+: control intracraneal, calidad de vida y secuenciación E. Carcereny Costa	32
Revisión del algoritmo de tratamiento en pacientes con mutaciones EGFR E. Nadal Alforja	34
Avanzando en la medicina personalizada para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico N. Reguart Aransay	38
Alteraciones MET en CPCNP: perspectiva clínica y terapéutica E. Felip Font	39
¿Podemos hablar de curación en los pacientes con CP sIII irresecables? R. Bernabé Caro	41
Avanzando con durvalumab en la supervivencia en primera línea en CPM-EE, una nueva experiencia de tratamiento D. Isla Casado	43
Redefiniendo la supervivencia global con inmunoterapia en primera línea en cáncer de cabeza y cuello A. Rueda Domínguez	45
¿Qué cambio de paradigma han supuesto los anti-PD1 en el abordaje del melanoma avanzado? T. Puértolas Hernández	47
Estado del arte en primera línea de CPNM sin mutaciones <i>driver</i> : más supervivencia para más pacientes M. Majem Tarruella	49
Abordaje actual y nuevas perspectivas para el tratamiento del CCR metastásico P. García-Alfonso, G. Torres	50
Aflibercept en segunda línea de cáncer colorrectal metastásico: ¿qué hemos aprendido de la práctica clínica? A. Fernández Montes, N. García Cid, M. Á. Núñez Viejo, P. Sampedro Domarco, L. Iglesias Rey, D. Arias Ron, S. Cameselle García, R. Álvarez Llosa, L. Roncero Sánchez, R. Roncero Sánchez, J. Pérez Abad, M. Pérez Fojo, M. C. López Doldán, M. C. Areses Manrique	55

Optimizando el tratamiento de los pacientes con CCRm tras segunda progresión M. J. Safont Aguilera, M. Gil Raga, M. Lobo de Mena	58
Tratamiento estándar en el CCR metastásico BRAF+ N. Rodríguez Salas	59
Immunotherapy in metastatic colorectal cancer: new insights E. Élez Fernández	60
Más allá del tratamiento en tumores neuroendocrinos N. Martínez Lago, C. Reboredo Rendo, M. I. Gómez-Randulfe Rodríguez, B. Alonso de Castro	62
Cáncer esofágico avanzado: innovación terapéutica con la inmunoterapia F. Rivera Herrero	63
RWE en el tratamiento del cáncer gástrico J. Gallego Plazas, A. Carmona Bayonas, P. Jiménez Fonseca; en representación del Registro AGAMENON-SEOM	65
Aspectos prácticos en la toma de decisiones de la 1. ^a línea del tratamiento de uHCC B. García Paredes	67
El panorama en evolución de la terapia sistémica en carcinoma hepatocelular T. Macarulla Mercadé	69
IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. El origen de los primeros estudios/datos de RWD de ciclinas/IBRANCE M. J. Echarri González	71
IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. Nuestro presente I. Peláez Fernández	74
IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. Creando futuro. Análisis observacional retrospectivo del tratamiento con palbociclib en pacientes con terapia de primera línea para el cáncer de mama avanzado o metastásico L. M. Manso Sánchez	76
¿Tiene algún papel la combinación sin platinos vs. el tratamiento estándar en cáncer de ovario recurrente? M. J. Rubio Pérez	77
¿Cómo optimizar el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario recurrente? A propósito de un caso A. Ramchandani Vaswani, E. González Rodríguez, J. A. Rodríguez García, E. Llabrés Valentí, E. Vicente Rubio	78
¿Cuál es la secuencia óptima en el tratamiento de mantenimiento de la recaída del cáncer de ovario con opción de platino? A. Santaballa Bertrán	81
Importancia del aumento de supervivencias en pacientes luminales. Papel de los inhibidores de ciclina C. Hernando Melá	84
Avances en el tratamiento de la enfermedad luminal M. Martín Jiménez	87
Construyendo el futuro para las pacientes con cáncer de mama metastásico: cuando la mutación importa M. Ruiz Borrego	89
Novedades en el abordaje del cáncer de mama Her2+. ¿Cómo podemos hacer más por las pacientes? B. Bermejo de las Heras	91
Un paso más es el tratamiento del cáncer de mama precoz HER2+: la adyuvancia extendida V. Iranzo González-Cruz	92

El valor de la experiencia en CMM tras antraciclinas y taxanos J. M. Pérez García	95
Modelos predictivos de riesgo en tromboprolifaxis del paciente oncológico. ¿En qué situación estamos? A. J. Muñoz Martín, M. C. Viñuela Benítez, M. Ruiz Zamorano, L. Ortega Morán	97
Anemia y cáncer C. Beato Zambrano	100
COVID-19, trombosis y cáncer A. Carmona-Bayonas, P. Jiménez-Fonseca	102
Melanoma. Cambiando el paradigma de la enfermedad. ¿Cómo redefinimos el tratamiento con los nuevos avances desde los estadios precoces a los avanzados? I. Márquez Rodas	104
El valor de la combinación “ENCOBINI” en el tratamiento del melanoma metastásico BRAF+ R. de Toro Salas	106
La inmunoterapia en melanoma, ¿tratamiento de elección en los estadios III y IV? J. L. Manzano Mozo, S. España, A. Martínez-Cardús	109
Nuevas evidencias con terapia dirigida en melanoma BRAF+. ¿Qué hemos aprendido de los ensayos combinando inmunoterapia y terapia dirigida? E. Espinosa Arranz	113
El hoy y el mañana en el tratamiento de los leiomiomas uterinos F. Gálvez Montosa	115
<i>Call to action: una llamada a la acción</i> C. Camps Herrero	117
Datos de naloxegol en paciente oncológico en vida real a largo plazo L. Cabezón Gutiérrez	119
Antiemesis en oncología, ¿un camino a medio recorrer? E. M. Brozos Vázquez	122
Síndrome de anorexia-caquexia (SAC) en el paciente oncológico Y. Escobar Álvarez	124
Tumores agnósticos. Bases biológicas y diseño de estrategias terapéuticas I. Sullivan	127
Nuevos biomarcadores con evidencia clínica R. García Campelo, J. Mosquera Martínez, M. I. Gómez-Randulfe Rodríguez	129
El valor de los biosimilares F. de Mora Pérez	132
Cáncer de pulmón sin diana terapéutica. Nuevo horizonte en la primera línea. Identificando mejores perfiles de pacientes. Redefiniendo el tratamiento B. Massutí Sureda, J. L. Martí-Ciriquian, N. Martínez-Banaclocha, L. Gómez González	134
Comités moleculares: ¿realidad o ficción? A. Manzano Fernández	137
Novedades en el tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo avanzado C.A. Rodríguez Sánchez	139

La combinación de antiangiogénicos con inhibidores de PDL1 como elección en primera línea de cáncer de riñón

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos.

Todo este conocimiento ha permitido la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib). Desgraciadamente la mayoría de los pacientes tratados en primera línea con los agentes más habituales (sunitinib o pazopanib) progresarán tras un intervalo de tiempo de 9-11 meses, lo cual explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 3 años hemos asistido al desarrollo de nuevas combinaciones de fármacos que tratan de incorporar nuevos fármacos dirigidos a los puntos de control del sistema inmune a estos antiangiogénicos. Debido a la actividad demostrada de la inmunoterapia en segunda línea con nivolumab, se ha querido investigar la actividad de otros inhibidores (anti-PD1 pembrolizumab y anti-PDL1 avelumab) en combinación con axitinib en dos ensayos clínicos fase III (KEYNOTE-426 y JAVELIN Renal 10). Además, recientemente se han comunicado los resultados de la combinación de cabozantinib con nivolumab y estamos pendientes de otros esquemas con lenvatinib en primera línea de cáncer renal metastásico.

El ensayo fase III, abierto, KEYNOTE-426 estudia la combinación de pembrolizumab y axitinib en el contexto de primera línea del cáncer renal metastásico. Se randomizaron 861 pacientes a recibir pembrolizumab con axitinib (432 pacientes) o sunitinib (429 pacientes) con

el co-objetivo primario de impactar tanto en términos de supervivencia global (SG), como en supervivencia libre de progresión (SLP), y como objetivos secundarios la tasa de respuesta objetiva (ORR). Con un seguimiento de 12,8 meses, se ha comunicado una tasa de SG del 89,9 % en la rama de combinación y del 78,3 % con sunitinib (HR 0,53; 95 % CI, 0,38- 0,74; $p < 0,0001$), una mediana de SLP de 15,1 vs. 11,1 meses a favor de la combinación (HR 0,69; 95 % CI, 0,57-0,84; $p < 0,001$) y una ORR favorable en grupo experimental (59,3 % vs. 35,7 % $p < 0,001$). Estos beneficios fueron observados en todos los grupos pronósticos y sin relación con la expresión de PDL1 en el tumor. En cuanto a las toxicidades, fueron semejantes en ambos grupos sin objetivarse un aumento significativo con la combinación de eventos adversos de cualquier grado (incluido los fatales). Sin embargo, se observó mayor discontinuación en esta rama (30,5 % en la rama experimental y 14 % en la de sunitinib).

Otro ensayo fase III, JAVELIN Renal 10, incluyó 886 pacientes randomizados a recibir avelumab cada 2 semanas con axitinib (442 pacientes) o sunitinib (444 pacientes) con el objetivo de SLP y SG en los pacientes con expresión de PDL1 (> 1 %). Los resultados para esta población seleccionada muestran una SLP de 13,8 vs. 7,2 meses a favor de la combinación (HR 0,61; 95 % IC 0,47 a 0,79; $p < 0,001$), siendo la diferencia algo inferior en la población general (HR 0,69 $p < 0,001$) y una ORR de 55,2 % en la rama experimental frente a 25,5 % con sunitinib. Todavía no hay datos suficientes de SG. Nuevamente no hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad y la discontinuación de tratamiento en este caso fue superior en la rama de sunitinib (13,4 vs. 7,6 %).

Finalmente, durante el congreso ESMO 2020 se presentaron los resultados del estudio CheckMate 9ER, comparando la combinación de cabozantinib y nivolumab frente a sunitinib. Los datos arrojaron una mejoría en tasas de respuestas (55,7 %), SLP (16,6 meses) y en

SG (HR 0,60; 95 % IC 0,40-0,89), incorporándose al debate sobre cuál es la mejor alternativa terapéutica en primera línea en el momento actual.

Durante la presentación, repasaremos estos datos y los compararemos con otras alternativas terapéuticas que pueden ocupar el mismo lugar en el panorama terapéutico del cáncer renal avanzado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019 Feb 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
2. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019 Feb 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531>
3. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. CheckMate 025 investigators. *Eur Urol* 2017;72(6):962-71.
4. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, Choueri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol* 2019;75(1):100-10.
5. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030-9.
6. Choueiri TK, Powles T, Buratto M, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *ESMO Virtual Congress*; 2020.

Experiencias en cáncer renal avanzado: IO/IO vs. IO/TKI

GUILLERMO DE VELASCO ORIA DE RUEDA

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

OPCIONES RECOMENDADAS SEGÚN LAS GUÍAS ONLINE DE ESMO 2020

IPILIMUMAB/NIVOLUMAB (ANTI-CTLA4 + ANTI-PD1) ES UNA DE LAS COMBINACIONES DE ELECCIÓN EN LA POBLACIÓN DE RIESGO INTERMEDIO Y POBRE PRONÓSTICO DE IMDC

La tasa de supervivencia general a los 18 meses fue del 75 % con nivolumab más ipilimumab y 60 % (95 % CI, 55 a 65) con sunitinib; la mediana de la supervivencia global no se alcanzó con nivolumab más ipilimumab frente a 26,0 meses con sunitinib (HR, 0,63, $p < 0,001$) (Motzer et al., 2018). Es el estudio que tiene el seguimiento más largo, con una mediana de seguimiento de 42 meses. Con un seguimiento de 42 meses la HR para supervivencia global es de 0,69; 95 % CI 0,59-0,81) en la población por intención de tratar y HR 0,65; 95 % CI 0,54- 0,78) en la población de intermedio/pobre pronóstico. La mediana de supervivencia global con nivo/ipi no se alcanzó frente a los 38,4 meses con sunitinib en la población por intención de tratar. La mediana de supervivencia en el subgrupo intermedio/pobre pronóstico fue de 48 meses con ipi/nivo vs. 26,6 meses con sunitinib. La probabilidad de supervivencia a los 4 años fue de 50 % con nivo + ipi vs. 35,8 con sunitinib en la población de intermedio/pobre pronóstico. La supervivencia libre de progresión a los 4 años fue de 32,7 % vs. 12,3 % en la población de I/P riesgo (Albiges et al., 2020).

TOXICIDAD

Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 509 de 547 pacientes (93 %) en el grupo de nivolumab/ipilimumab, y en 521 de 535 pacientes (97 %) en el grupo de sunitinib. Los EA de grado 3 o 4 se presentaron en 250 pacientes (46 %) y 335 pacientes (63 %), respectivamente.

AXITINIB/PEMBROLIZUMAB. UNA DE LAS COMBINACIONES DE ELECCIÓN EN TODAS LAS POBLACIONES INDEPENDIENTEMENTE DEL RIESGO DE IMDC. NO ESTÁ COMPARADO CON NIVOLUMAB/IPILIMUMAB (RINI ET AL., 2019)

En ensayo fase III pembrolizumab (200 mg/IV cada 3 semanas) más axitinib (5 mg/12 horas continuo) demostró aumento de supervivencia global comparado con sunitinib. Después de una mediana de seguimiento de 12,8 meses, el porcentaje estimado de pacientes que vivos a los 12 meses fue de 89,9 % en el grupo de pembrolizumab/axitinib y 78,3 % en el grupo de sunitinib (HR: 0,53; [IC] del 95 %, 0,38 a 0,74; $p < 0,0001$).

El ensayo también demostró una mejora de la SLP en los pacientes que recibieron pembrolizumab más axitinib (HR 0,69; IC del 95 %: 0,57, 0,84; $p = 0,0001$). La mediana de SLP fue de 15,1 y 11,1 meses para los que recibieron pembrolizumab más axitinib frente a sunitinib, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentes en > 20 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab más axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, estomatitis/inflamación de las mucosas, disfonía, erupción cutánea, tos y estreñimiento.

CABOZANTINIB/NIVOLUMAB (RESEARCH, 2021)

Estudio en fase III que evaluará nivolumab más cabozantinib frente a sunitinib en pacientes no tratados previamente con CCR avanzado. Nivo + cabo mejoró la supervivencia libre de progresión comparado con sunitinib: HR 0,51 (95 % CI, 0,41-0,64); $p < 0,0001$. Nivo + cabo mejoró la supervivencia global comparado con sunitinib: HR 0,60 (98,89 % CI, 0,40-0,89); $p = 0,0010$. Nivo + cabo mejoró la tasa de respuesta comparado con

sunitinib 55 % vs. 25 %; $p < 0,0001$. Toxicidad: los efectos adversos más frecuentes nivo + cabo fueron diarrea, síndrome mano-pie e hipertensión.

Las guías clínicas europeas de ESMO recomiendan la combinación de axitinib/pembrolizumab o cabozantinib/nivolumab para cualquier subgrupo pronóstico e ipilumab/nivolumab para intermedio/pobre pronóstico (Curigliano and ESMO Guidelines Committee, 2020).

¿Cómo seleccionamos tratamiento entre IOIO o IO/TKI? La comparación directa entre ensayos es potencialmente engañosa, y sujeta a múltiples sesgos, por lo que se requiere precaución cuando se analizan de forma indirecta o directa. Sin embargo, hay una serie de factores que pueden influir en la toma de decisiones.

En primer lugar, hasta que no sepamos si estamos curando pacientes, *la supervivencia global parece el objetivo clave diferencia*. Otros criterios de valoración de eficacia como son la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta son relevantes en la toma de decisiones. Lograr el control de enfermedades y reducir la carga tumoral es importante para algunos pacientes, especialmente si consideramos que la mitad de los pacientes aproximadamente no llegan a una segunda línea (Pal et al., 2019). Las combinaciones de UI/TKI ofrecen tasas de respuesta más altas que IOIO.

La respuesta completa ha sido otro tema de especial relevancia desde la primera comunicación donde se objetivó que aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con IOIO hacía una respuesta completa. Sin embargo las combinaciones de IO/TKI ofrecen tasas de respuestas completas similares entre el 8-9 %. Ciertamente es de nuevo, que el mayor seguimiento del estudio CM214, permite afirmar que la gran mayoría de las respuestas completas con ipilumab/nivolumab se mantienen a los 4 años.

La calidad de vida, muchas veces difícil de analizar, puede resultar también un aspecto clave a la hora de elegir un esquema de tratamiento. Ipilumab incrementa el número de respuestas, duración de respuestas y probablemente la supervivencia global combinado con

nivolumab. Desde punto de vista negativo, también aumenta sustancialmente el número de efectos adversos inmunomediados, aunque la fase de mantenimiento con nivolumab hace atractiva esta combinación por los datos de calidad de vida. El mantenimiento con TKI puede presentar, *a priori*, más complicaciones que el mantenimiento con inmunoterapia.

No tenemos biomarcadores fiables que nos ayuden a determinar qué combinación utilizar en un determinado paciente. Con la información actual no se puede argumentar en contra de una selección concreta para un paciente. Lo relevante de estos avances es que con cualquier combinación el pronóstico de estos pacientes es, sin lugar a dudas, mucho mejor que lo que obtenía con la monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Albiges L, Tannir NM, Buratto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. 2020; ESMO Open 2020;5(6):e001079.
2. Carril-Ajuria L, Santos M, Roldán-Romero JM, Rodríguez-Antona C, de Velasco G. Prognostic and Predictive Value of PBRM1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancers 2019;12(1):16.
3. Curigliano G and ESMO Guidelines Committee. Recent eUpdate on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2020;S0923-7534(20)43171-0.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.
5. Pal S, Gong J, Mhatre SK, Lin S-W, Surinach A, Ogale S, et al. Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. BMC Cancer 2019;19(1):548.
6. Research C for DE. FDA approves nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. FDA; 2021.
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27.

Cambiando el paradigma de la primera línea del cáncer urotelial metastásico

MIGUEL ÁNGEL CLIMENT DURÁN

Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

El tratamiento establecido desde hace ya muchos años para los pacientes con un cáncer urotelial metastásico es la quimioterapia basada en derivados de platino asociado a gemcitabina. Los pacientes se tratan con cisplatino en caso que sean considerados adecuados (*fit*) para este tratamiento según los criterios establecidos por Galsky (1) (fundamentalmente una adecuada función renal y un estado general aceptable siendo menos frecuente que se establezca como inadecuado por la presencia de pérdidas de audición importantes, problemas neurológicos o insuficiencia cardíaca). Los pacientes en los que el tratamiento con cisplatino no es conveniente (*unfit*), son tratados con carboplatino en dosis ajustadas a la función renal del paciente. El número de ciclos administrados suele situarse entre 4 y 6, en función de la tolerancia y la respuesta al tratamiento. La respuesta de los pacientes que reciben cisplatino se sitúa alrededor de un 50 % y la mediana de tiempo a la progresión es de 7,4 meses y de supervivencia es de 14 meses (2). En los pacientes *unfit* que reciben carboplatino, la tasa de respuesta es menor de un 35 %, la mediana libre de progresión de 6 meses y la mediana de supervivencia de 9 meses (3). Este paradigma que se ha mantenido durante tanto tiempo está cambiando debido a los resultados que se han producido al añadir inmunoterapia.

Hace unos pocos años, la inmunoterapia con pembrolizumab demostró un aumento de la supervivencia respecto a la quimioterapia como tratamiento de segunda línea tras combinaciones de platino en primera línea (4). Con atezolizumab se obtuvo una supervivencia similar al tratamiento con quimioterapia, pero atezolizumab tuvo mejor tolerancia (5). Otros anti PDL1/PD1 como el nivolumab, avelumab o durvalumab también demostraron actividad en estudios fase II realizados en pacientes previamente tratados con esquemas basados en platino (6-8).

Ante estos resultados positivos obtenidos en líneas avanzadas de tratamiento también se evaluó su papel en

el tratamiento en primera línea en pacientes inadecuados para recibir tratamiento con cisplatino. Pembrolizumab demostró en un estudio fase II una tasa de respuestas de un 29 %, atezolizumab entre un 21 a un 28 % según mayor expresión de PDL1 en el tumor y nivolumab de un 25 %, con una mediana de supervivencia de hasta 15 meses descrita con atezolizumab, lo que valió su aprobación como tratamiento para estos pacientes.

También se iniciaron diferentes estudios fase III que en su mayor parte comparan el tratamiento con quimioterapia estándar con una combinación de quimioterapia junto a un anti-PDL1/PD1, o con combinaciones de inmunoterapia (anti-PD1/PDL1 + anti-CTLA4), o incluso a monoterapia con anti-PDL1/PD1.

De los estudios de que comparan la quimioterapia con la combinación QT + anti-PD1/PDL1 o monoterapia con anti-PD1/PDL1 se ha presentado los resultados de dos de ellos, Imvigor 130 y Keynote 361. En el primero se describe una tasa de respuestas similar con platino + gemcitabina 44 % (7 % RC) a la QT + atezolizumab 47 % (13 % RC). La mediana de SLP es superior para la combinación (8,2 vs. 6,3 meses, $p = 0,007$). Aunque se evidencia una tendencia a una superior supervivencia global no se alcanza la significación estadística establecida para el seguimiento reportado (13,4 vs. 16 meses; $p = 0,027$). Es necesario un seguimiento mayor que confirme una diferencia clara en supervivencia global a favor de la combinación (9). El estudio Keynote 361 describe unas tasas de respuestas de un 44,9 % (12,2 % RC) para los pacientes que reciben quimioterapia vs. un 54,7 % (15,1 %) en los pacientes que reciben la combinación con pembrolizumab. Aunque la mediana de supervivencia global es superior en los pacientes que reciben la combinación (17 vs. 14,3 meses) esta no llega a alcanzar la significación estadística (10). Las ramas con monoterapia con atezolizumab o pembrolizumab tuvieron que ser modificadas en los dos estudios mientras los estudios estaban en marcha,

para incluir sólo a pacientes con expresión tumoral positiva para PDL1 como condición necesaria para recibir este tratamiento. La tasa de respuestas con atezolizumab en monoterapia es de un 23 % (6 % RC). Aunque es un análisis preliminar, la supervivencia de estos pacientes si el tumor expresa PDL1 es similar a los que recibieron quimioterapia. Los pacientes que recibieron tratamiento con pembrolizumab en monoterapia obtienen una tasa de respuestas de un 30,3 % (11,1 % RC).

El estudio DANUBE (11) compara la quimioterapia estándar con la combinación de durvalumab (anti-PDL1) y tremelimumab (antiCTLA4) o durvalumab en monoterapia. El estudio no alcanza su objetivo principal de mejoría en la supervivencia de la combinación de inmunoterapia frente a quimioterapia (medianas 15,1 vs. 12,1 meses; $p = 0,075$) por lo que hay que considerarlo como un estudio negativo. En esta línea estamos pendientes de los resultados del estudio que compara ipilimumab+nivolumab a quimioterapia estándar (Checkmate 901).

Por último, los resultados positivos del estudio JAVELIN Bladder 1000 con una estrategia totalmente diferente a los ensayos presentados con anterioridad, supone un cambio en el paradigma del tratamiento de primera línea en cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (12). En este ensayo los pacientes son tratados inicialmente con 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino. Los pacientes que obtienen respuesta objetiva o estabilización de su enfermedad fueron aleatorizados a recibir tratamiento con avelumab frente a seguimiento con tratamiento de soporte hasta la progresión. Los pacientes que recibieron tratamiento con avelumab presentaron una mediana de supervivencia claramente superior (21,4 vs. 14,6 meses; HR 0,69; $p < 0,001$). Este beneficio se observó en el análisis de todos los subgrupos: pacientes tratados con cisplatino o carboplatino, pacientes en respuesta objetiva o estabilización, pacientes con tumores que expresan PDL1 o que no lo expresan o pacientes con una función renal correcta o por debajo de 60 ml/min. Estos datos implican que el mantenimiento con avelumab tras quimioterapia estándar en pacientes que no progresan durante la misma, viene a ser el mejor tratamiento que los pacientes con cáncer urotelial metastásico deben recibir. A falta de resultados con mayor seguimiento del estudio IMvigor130 y del ensayo NILE todavía en marcha y que valora la combinación con quimioterapia + durvalumab vs. quimioterapia estándar, el mantenimiento con avelumab debe ser considerado el tratamiento estándar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
2. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
3. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986 *J Clin Oncol* 2012;30(2):191-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
5. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
6. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312-22.
7. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2117-24.
8. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
9. Grande E, Galsky M, Arranz A, et al. IMvigor130: efficacy and safety from a Phase 3 study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *ESMO Proceedings*; 2019.
10. Alva A, Csöszösi T, Özgüroglu M, et al. Pembrolizumab alone or combined both chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: Keynote-361. *ESMO Proceedings*; 2020.
11. Powles T, et al. A phase 3, randomized, open-label study of first-line durvalumab with or without tremelimumab versus standard of care chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE). *ESMO Proceedings*; 2020.
12. Powles T, Park SH, Voog P, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum based first-line chemotherapy in advanced urothelial carcinoma: JAVELIN Bladder 100 phase III results. *ASCO Proceedings*; 2020.

Cáncer urotelial: papel de la inmunoterapia en enfermedad localizada

ÁLVARO PINTO MARÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con inmunoterapia forma parte del manejo estándar de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico; sin embargo, en el contexto de enfermedad localizada, los datos son más escasos y su empleo no es tan extendido, aunque si tenemos en cuenta el volumen de ensayos clínicos abiertos en el momento actual explorando el papel de la inmunoterapia en esta indicación, probablemente sepamos a corto plazo el verdadero papel de la inmunoterapia en el carcinoma urotelial no metastásico.

ENFERMEDAD NO MÚSCULO-INVASIVA

En esta fase de la enfermedad, en la que el carcinoma urotelial no ha llegado a infiltrar la capa muscular de la vejiga, el tratamiento con inmunoterapia se está comenzando a posicionar como una alternativa viable, sobre todo en aquellos casos resistentes o refractarios al tratamiento estándar con BCG. Tanto la terapia génica con nadofaragene firadenovec (1) como la inmunoterapia con agentes anti-PD1/anti-PDL1 (2) arrojan datos alentadores en esta población, con tasas de respuesta completa de hasta el 53 % a los 3 meses de tratamiento. Queda por confirmar la eficacia a largo plazo de esta estrategia, así como un potencial impacto en cuanto a evitar cistectomías y/o prolongar la supervivencia de estos pacientes. Existen múltiples ensayos fase III en marcha testando este tipo de fármacos, no solo en pacientes resistentes o refractarios a BCG, sino directamente en combinación con BCG como primera línea de tratamiento en esta situación.

ENFERMEDAD MÚSCULO-INVASIVA

En esta situación, el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino en aquellos

casos en los que el paciente se considere candidato a recibirla. Los primeros datos de inmunoterapia los hemos obtenido en el contexto de neoadyuvancia en pacientes no candidatos a este tratamiento basado en cisplatino, tanto con atezolizumab (ensayo ABACUS) (3) como con pembrolizumab (ensayo PURE-01) (4). De forma resumida, se obtienen unas tasas de respuesta patológica completa (pCR) en torno al 40 %, *a priori* comparables con lo que ofrece la quimioterapia neoadyuvante. Estos datos de eficacia deberán confirmarse en los diferentes ensayos fase III que están en marcha.

En cuanto al tratamiento adyuvante, es decir, después de la cistectomía, disponemos actualmente de datos contradictorios. El ensayo IMvigor010 con atezolizumab adyuvante, recientemente comunicado en ASCO 2020 (5), ha resultado negativo, sin observarse beneficio en supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, una posterior nota de prensa comunicó que nivolumab en esta misma indicación, dentro de su ensayo CheckMate274, sí parece demostrar beneficio. Por lo tanto, estamos pendientes de la comunicación de estos resultados para conocer realmente el papel de la inmunoterapia en adyuvancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 2020;S1470-2045(20)30540-4. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30540-4
2. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio E, Boormans JL, Mourey L, Krieger L, et al. KEYNOTE-057: phase 2 trial of Pembrolizumab for patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin: updated interim results. Presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium; 2019.
3. Powles T, Kockx M, Rodríguez-Vida A, Durán I, Crabb SJ, van der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant Atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019;25:1706-14.

4. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Luciano R, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase 2 study. *J Clin Oncol* 2018;36:3353-60.
5. Hussain MHA, Powles T, Albers P, Castellano D, Daneshmand S, Gschwend JE, et al. IMvigor010: primary analysis from a phase III randomized study of adjuvant atezolizumab versus observation in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. Presented at ASCO 2020 Annual Meeting.

Experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis en técnicas de imagen convencional

JOAN CARLES GALCERÁN

Departamento de Oncología. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Programa de GU, SNC y Sarcomas. Vall d'Hebron Institut d'Oncologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible, resistente a la castración metastásico y no metastásico, ha cambiado radicalmente en los últimos diez años. A pesar de estos cambios no debemos olvidar que la piedra angular sigue siendo la supresión androgénica (SA).

El cambio más importante a mi modo de ver se ha producido en la estratificación de los enfermos en dos grupos los denominados hormonosensibles y los resistentes a la castración. Esto ha permitido definir correctamente dos poblaciones de evolución y respuesta al tratamiento muy distinta.

Como es bien conocido, desde el año 2010 se han aprobado distintas drogas en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico como son: enzalutamida, acetato de abiraterona en combinación con prednisona, radium 223 y cabazitaxel.

Cuando hablamos de enfermedad metastásica no debemos olvidar que las metástasis son diagnosticadas con técnicas de imagen denominadas clásicas que incluyen la tomografía axial computarizada o bien la resonancia magnética de tórax y abdomen y la gammagrafía ósea.

A modo de recordatorio definimos enfermedad resistente a la castración no metastásica en aquellos enfermos que presentan progresión de la enfermedad por PSA y que no somos capaces de evidenciar enfermedad metastásica por estas técnicas de imagen clásicas. En el momento actual esta definición es importante recordarla pues con la incorporación de las nuevas técnicas de imagen fundamentalmente con PET muchos de estos enfermos serán metastásicos (alrededor del 85 %).

Para saber cuál es la evolución de los enfermos afectados de un CPRCnm deberemos basarnos en los brazos históricos de estudios previos que fueron negativos. Estos estudios aleatorizados habían testado otros fármacos en esta situación de la enfermedad. Los estudios más

importantes son los que estudiaron el papel de drogas como el ácido zoledrónico, atrasentan, zibotentan y denosumab. En todos ellos se observa que el tiempo medio a desarrollar metástasis es alrededor de 25 meses y que un valor de PSA *doubling time* inferior a 10 meses, y sobre todo si este es inferior a 6 meses, incrementa el riesgo de desarrollar metástasis. Por lo tanto, en los estudios modernos con los nuevos antiandrógenos se decidió este valor como factor de inclusión principal.

A continuación, se revisan los resultados y beneficios que han aportado los nuevos antiandrógenos como apalutamida, enzalutamida y darolutamida en el tratamiento de este subgrupo de enfermos. Es importante destacar que estos tres fármacos han demostrado producir un retraso en el desarrollo de metástasis, así como un incremento de la supervivencia global.

Apalutamida en combinación con SA prolonga la mediana de supervivencia global 14 meses en comparación con placebo y SA, y disminuye el riesgo de muerte en un 22 % (HR = 0,78; p = 0,0161). También retrasa la aparición de metástasis en un 72 % (HR = 0,28; p < 0,0001). La mediana de seguimiento de los enfermos es de 52 meses.

Enzalutamida en combinación con SA prolonga la mediana de supervivencia global 11,7 meses más en comparación con placebo y SA, y disminuye el riesgo de muerte en un 17 % (HR = 0,73; p = 0,001). También retrasa la aparición de metástasis en un 71 % (HR = 0,29; p < 0,001). La mediana de seguimiento de los enfermos es de 48 meses.

Darolutamida es la que tiene una mediana de seguimiento más corto de solamente 29,1 meses. Sin embargo, los resultados reportados son similares a los estudios previos. Darolutamida en combinación con SA disminuye el riesgo de muerte frente a la SA y placebo en un 31 % (HR = 0,69; p = 0,003). También retrasa la aparición de metástasis en un 59 % (HR = 0,41; p < 0,001).

Todos los estudios demuestran no tener impacto en la calidad de vida de los enfermos a pesar de tratarse de enfermos asintomáticos y que estarán recibiendo el fármaco durante muchos meses.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que la conclusión es que apalutamida y enzalutamida parecen ser los dos agentes más eficaces, sin embargo, darolutamida es la que tendría el perfil de toxicidad más favorable. Estos resultados pueden favorecer las decisiones para un tratamiento más individualizado y servir para diseñar futuros estudios comparativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Smith MR, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.
2. Smith MR, et al. *Lancet* 2012;379:39-46.
3. Fizazi K, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235-46.
4. Smith MR, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-18.
5. Sternberg CN, et al. *N Engl J Med* 2020;382:2197-206.
6. Mori K, et al. *Int J Clin Oncol* 2020;25:1892-900.

Manejo de los pacientes con cáncer de próstata mientras dure la pandemia de COVID

ENRIQUE GALLARDO DÍAZ

Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

La pandemia provocada por la COVID-19 ha ocasionado más de 86 millones de contagios por SARS-CoV-2 y algo menos de dos millones de fallecimientos por la enfermedad a nivel mundial, siendo España el octavo país en incidencia, con alrededor de dos millones de personas diagnosticadas y más de cincuenta mil fallecidos (1). Por lo que se conoce del comportamiento del virus y la evolución de la enfermedad, cualquier persona es susceptible de adquirir la infección, el SARS-CoV-2 es altamente contagioso, no existe un tratamiento específico efectivo y la mortalidad de la enfermedad es relativamente elevada. Se espera que la disponibilidad de las vacunas mejore significativamente el escenario.

Por lo que respecta a los pacientes con cáncer, se han publicado resultados diversos en cuanto al pronóstico de la COVID-19. En estudios de hospitales de la China se han descrito incidencias superiores de necesidad de ventilación invasiva, ingreso en unidad de cuidados intensivos y muerte entre supervivientes de cáncer y pacientes con cáncer activo (2,3). En otras series de países occidentales, no se han descrito diferencias en los mismos parámetros entre pacientes con COVID-19 con y sin cáncer (4).

Entre los pacientes diagnosticados de COVID-19 se ha descrito la relación entre los niveles de linfocitos totales y de las diversas poblaciones linfocitarias con el estatus inflamatorio y la gravedad de los pacientes, especialmente con los linfocitos T totales, CD4+ y CD8+, observándose una disminución de estos (linfopenia) en todos los casos, pero más acentuada en los casos severos de neumonía (5). Por otra parte, se ha relacionado una mayor profundidad de la respuesta inmunitaria con una evolución más favorable de la infección (6).

Se ha relacionado la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) como mediadora en la entrada del SARS-CoV-2 en las células (7). A la vez, se conoce la relación de TMPRSS2 con la vía del receptor androgéni-

co, con frecuencia sobreexpresado en cáncer de próstata. Algunos estudios han mostrado que pacientes en curso de terapia de privación androgénica (TPA) presentan menor incidencia de hospitalización, requerimientos de oxígeno, intubación y muerte respecto a pacientes sin TPA. En un estudio del Hospital Mount Sinai de Nueva York las *odd ratios* para dichos parámetros ajustadas por edad, situación cardiovascular y enfermedad pulmonar se encuentran entre 0,23 y 0,37 (8).

Parece que la interferencia con la respuesta inmunitaria, como es el caso de la linfopenia descrita, influye en el pronóstico de la COVID-19. En el caso de los pacientes con cáncer de próstata, los tratamientos que pueden afectar la inmunidad son la quimioterapia y los corticoides, utilizados estos últimos en asociación a taxanos (docetaxel, cabazitaxel) como parte del esquema terapéutico antineoplásico o como prevención de eventos adversos, o asociados a abiraterona como prevención del hiperaldosteronismo.

En el caso de la quimioterapia utilizada en cáncer de próstata, docetaxel y cabazitaxel, ambos agentes se asocian a leucopenia y neutropenia, así como una incidencia de neutropenia febril entre 2 y 15 % en los diferentes ensayos aleatorizados. En referencia a la linfopenia, relacionada con la evolución de la infección por SARS-CoV-2, en el ensayo FIRSTANA, que comparó docetaxel con dos dosis de cabazitaxel, la incidencia de linfopenia grados 3-4 fue del 18-26 % (9).

Los corticoides favorecen la disminución de la respuesta inmunitaria (10). En relación con la infección por coronavirus, la exposición a corticoides parece retrasar la eliminación del virus y se relaciona con el aumento de la frecuencia de hospitalización y de necesidad de ventilación invasiva, no así con la mortalidad (11).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, diversas organizaciones y autores dedicados al abordaje y la investigación del cáncer han publicado una serie de guías y

recomendaciones para adaptar el manejo de los pacientes con cáncer de próstata durante la persistencia de la pandemia por COVID-19. Los objetivos generales de dichas recomendaciones se centran en disminuir el riesgo de inmunosupresión y de exposición de los pacientes al SARS-CoV-2.

La Asociación Europea de Urología (EAU) ha establecido cuatro categorías referentes a la prioridad de la situación clínica: baja, como los tumores localizados de bajo riesgo, que permite diferir el tratamiento hasta 6 meses; intermedia, hasta un máximo de 3 meses; alta, como tumores con presencia de síntomas, antes de las 6 semanas; y emergencia, como la compresión medular, que debe tratarse en las primeras 24 horas (12). En general, se recomienda evitar la quimioterapia y, si no es posible, ajustar la dosis del fármaco y considerar añadir G-CSF. Así mismo, se recomienda reconsiderar el uso de abiraterona-prednisona para evitar la exposición a corticoides.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) clasifica los diversos escenarios en cáncer de próstata de forma similar según se establezca una prioridad baja, media o alta, tanto en la realización de visitas como en el inicio o el mantenimiento del tratamiento sistémico (13). La tabla I muestra dicha clasificación. Se recomienda iniciar o mantener la TPA debido al escaso riesgo para los pacientes; priorizar los agentes hormonales sobre la quimioterapia en enfermedad metastásica; reducir el número o prolongar el intervalo de ciclos de quimioterapia; y reducir el uso de corticoides como tratamiento concomitante.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha puesto el acento sobre medidas prácticas dirigidas a prevenir la exposición de los pacientes con cáncer de próstata (14). En este sentido, entre otras observaciones, recomienda promover las visitas telefónicas o telemáticas; facilitar el suministro de medicación oral a los pacientes, bien aumentando la cantidad de unidades

TABLA I.

RECOMENDACIONES DE LA ESMO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

<i>Visitas ambulatorias</i>	
Prioridad alta	<ul style="list-style-type: none"> - Primeras visitas de pacientes sintomáticos con alto volumen de enfermedad metastásica con alta probabilidad de progresión rápida y alto riesgo de síntomas o complicaciones - Pacientes con nuevo diagnóstico de variantes histológicas agresivas o carcinoma de célula pequeña - Pacientes con efectos adversos severos secundarios al tratamiento sistémico que no pueden manejarse mediante visitas telefónicas o telemáticas
Prioridad intermedia	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de tratamiento sistémico en pacientes asintomáticos con bajo volumen de enfermedad metastásica - Pacientes asintomáticos con sospecha o confirmación de recidiva local o sistémica en pruebas de imagen
Prioridad baja	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes en curso de TPA u otros agentes hormonales con enfermedad estable - Pacientes en seguimiento activo
<i>Enfermedad avanzada – Tratamientos sistémicos</i>	
Prioridad alta	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de TPA en enfermedad sintomática localmente avanzada o metastásica hormonosensible - Primera línea en enfermedad sintomática resistente a la castración metastásica en asociación a TPA cuando el retraso en el tratamiento pueda significar un impacto negativo en la supervivencia y los resultados - Quimioterapia (docetaxel o cabazitaxel) en pacientes sintomáticos o con rápida progresión, que no responden a agentes hormonales con alta probabilidad de respuesta y control de síntomas. Se recomienda el uso de G-CSF
Prioridad intermedia	<ul style="list-style-type: none"> - Asociación de un agente hormonal a la TPA en enfermedad metastásica hormonosensible (puede retrasarse lo máximo posible según los criterios de los ensayos pivotaes) - Progresión lenta en primera línea en enfermedad metastásica resistente a la castración - Inicio de agentes hormonales en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
Prioridad baja	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio o inicio de tratamiento en líneas avanzadas de tratamiento sistémico en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica de bajo volumen, con elevación del PSA o mínima progresión en las técnicas de imagen

suministradas o fomentando la entrega domiciliaria; considerar el aplazamiento de las técnicas de imagen, sobre todo en pacientes sin evidencia de progresión bioquímica o clínica; y revisar de forma dinámica y realista las expectativas del tratamiento, especialmente en pacientes frágiles o con expectativas limitadas de supervivencia para evitar visitas y hospitalizaciones no necesarias. Las recomendaciones incluyen: considerar evitar tratamientos mielosupresores; y cuando se decida utilizar tratamientos citotóxicos, considerar añadir pegfilgrastim u otro factor estimulador de un solo día para evitar exposiciones.

El Grupo Español de Oncología Génito-Urinaría (SOGUG) en colaboración con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha dictado las siguientes recomendaciones para el manejo del cáncer de próstata, separadas para enfermedad localizada, metastásica hormonosensible y resistente a la castración (15). Dichas recomendaciones se incluyen en la tabla II.

Además de ello, un grupo de autores académicos ha publicado una revisión, clasificando los diferentes escenarios del cáncer de próstata en función de la indicación y necesidad de continuar o detener los tratamientos disponibles, lo que se expone en la tabla III (16).

Por último, se establece una serie de consideraciones (17), en general comunes a todas las publicaciones y recomendaciones, que se pueden resumir en las siguientes conclusiones:

- La aplicación de las recomendaciones debe realizarse de manera individualizada, considerando todas las variables, que incluyen el estadio del cáncer de próstata, la situación y pronóstico de la enfermedad, la edad, las comorbilidades, así como el riesgo de infección por SARS-CoV-2, la situación de la pandemia y la disponibilidad de recursos sanitarios.
- Es aconsejable reducir el número de visitas y asistencias al hospital, incluyendo las sesiones de tratamiento parenteral y las hospitalizaciones para disminuir la exposición al SARS-CoV-2.
- Debe priorizarse los tratamientos con supervivencia demostrada y con intención curativa, quedando el resto de los tratamientos a expensas de la consideración de la relación riesgo-beneficio.
- Los tratamientos inmunosupresores como los corticoides deben evitarse o reducirse, debiendo someterse a consideración la indicación de tratamiento prolongado con corticoides.

TABLA II.

RECOMENDACIONES SOGUG PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN SITUACIÓN DE PANDEMIA COVID-19

<i>Enfermedad localizada</i>
<i>Bajo riesgo</i>
- Valorar demorar varias semanas el tratamiento local hasta pasada la pandemia, para evitar desplazamientos o ingreso hospitalario que impliquen mayor exposición
<i>Riesgo intermedio-bajo</i>
- Iniciar tratamiento con TPA y demorar el tratamiento local radical
- Cuando se use radioterapia (RT), considerar hipofraccionamiento
<i>Enfermedad metastásica hormonosensible</i>
- Iniciar TPA
- Demorar la adición de un fármaco adicional en función de la situación de la pandemia. Se recomienda el inicio en los primeros 4 meses tras el inicio de TPA, pero se podría valorar aumentar la demora en función de la situación de la pandemia
- La elección del tipo de fármaco se hará según criterios habituales, y considerando el riesgo de mielosupresión asociado a docetaxel, la necesidad de controles analíticos con abiraterona, y el efecto inmunosupresor de la prednisona
- Se recomienda retrasar el tratamiento de RT sobre el tumor primario (en pacientes con bajo volumen metastásico) o sobre enfermedad oligometastásica
- No se debería retrasar la RT paliativa considerada urgente, valorando las opciones de hipofraccionamiento
<i>Enfermedad resistente a la castración</i>
- Se recomienda de forma general el uso de agentes hormonales de nueva generación
- En pacientes en tratamiento estable y en respuesta, se puede reducir visitas al hospital con la consulta telefónica, dispensación de varios envases, o entrega de medicación a domicilio
- Es aconsejable retrasar o no iniciar tratamientos con quimioterapia mielosupresora durante la pandemia, salvo en situaciones de necesidad terapéutica en las que el riesgo esté justificado (pacientes sintomáticos o con alto riesgo de progresión clínica que amenace la vida o asocie complicaciones tumorales graves)
- En caso de indicación de quimioterapia se recomienda añadir G-CSF y utilizar dosis de docetaxel de 60 mg/m ² y de cabazitaxel de 20 mg/m ² , preferentemente sin prednisona

TABLA III.

RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19 (MODIFICADO DE REFERENCIAS 16 Y 17)

<i>Situación clínica</i>	<i>Tratamiento</i>
Debe iniciarse el tratamiento siempre que sea posible	Tratamiento inicial en enfermedad metastásica, generalmente TPA
El tratamiento no debe iniciarse, salvo que exista justificación	Quimioterapia en pacientes con riesgo significativo de COVID-19
El tratamiento no debe interrumpirse sin justificación	Tratamientos hormonales
El tratamiento puede ser interrumpido o aplazado después de un análisis detenido	Disminución del número o prolongar el intervalo de los ciclos de quimioterapia. Corticoides como tratamiento antineoplásico
Tratamientos que pueden ser de elección preferente en comparación con otras opciones	Agentes hormonales de nueva generación respecto a quimioterapia

- Los agentes protectores del hueso, como bisfosfonatos o denosumab probablemente deben posponerse.
- Deben seguirse los requerimientos de los ensayos clínicos en los pacientes ya incluidos, aunque debe plantearse la conveniencia de incluir nuevos pacientes en función de la situación de la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Acceso: 8 de enero de 2021.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
4. Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, Swed B, Reshetnyak E, Soroka O, et al. COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study. *J Clin Oncol* 2020;38:3914-24.
5. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020;221(11):1762-9.
6. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26:453-5.
7. Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, Pal S, Agarwal N, Figlin RA, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2020;27(9):R281-R292.
8. Patel VG, Zhong X, Liaw B, Tremblay D, Tsao CK, Galsky MD, et al. Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19? *Ann Oncol* 2020;31(10):1419-20.
9. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-97.
10. Giles AJ, Hutchinson MKND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2018;6:51.
11. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020;34(6):1503-11.
12. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: an organisation-wide collaborative effort to adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the coronavirus disease 2019 era. *Eur Urol* 2020;78:21-8.
13. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: prostate cancer. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/genitourinary-cancers-prostate-cancer-in-the-covid-19-era>. Acceso: 8 de enero de 2021.
14. National Comprehensive Cancer Network. Management of prostate cancer during the COVID-19 pandemics. Available from: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf. Acceso: 8 de enero de 2021.
15. Recomendaciones SOGUG para tumores genitourinarios. Disponible en: https://seom.org/images/SOGUG_Recomendaciones.pdf. Acceso: 8 de enero de 2021.
16. Wallis CJD, Novara G, Marandino L, Bex A, Kamat AM, Karnes RJ, et al. Risks from deferring treatment for genitourinary cancers: a collaborative review to aid triage and management during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;78:29-42.
17. Gillissen S, Powles T. Advice regarding systemic therapy in patients with urological cancers during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77:667-8.

Últimos avances en el manejo de los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico

PABLO MAROTO REY

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El receptor androgénico (RA) es la diana molecular en el cáncer de próstata. El desarrollo de terapias dirigidas contra el RA ha sido exponencial, con una rápida incorporación a fases cada vez más iniciales en la evolución de la enfermedad. En resumen, tenemos fármacos que disminuyen los niveles circulantes e intratumorales de andrógenos (abiraterona acetato) y antiandrógenos que bloquean de forma irreversible el RA e impiden su internalización (enzalutamida, apalutamida y darolutamida). La indicación inicial fue el rescate de pacientes en un contexto de progresión a docetaxel, pero rápidamente se han posicionado en primera línea de la enfermedad metastásica resistente a castración, en la enfermedad no metastásica resistente a castración, y por último, en la enfermedad metastásica hormonosensible.

Ya en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible, varios ensayos recientes (Tabla I) han demostrado el beneficio de intensificar el tratamiento adelantando los mismos fármacos que son eficaces en la fase refractaria a castración. Este efecto se ha demostrado tanto con docetaxel (CHAARTED y STAMPEDE), abiraterona acetato (LATITUDE y STAMPEDE), enzalutamida (ENZAMET, ARCHES) y apalutamida (TITAN).

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La tabla I resume los ensayos fase III en carcinoma de próstata hormonosensible metastásico. Los criterios de inclusión son prácticamente superponibles y no hay una comparación directa entre las diferentes moléculas activas. La disponibilidad de múltiples terapias de eficacia

TABLA I.

ENSAYOS FASE III EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

<i>Título</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Comparador</i>	<i>HR SG</i>	<i>HR SLP</i>
CHAARTED	Docetaxel	BAC	0,63	0,58
STAMPEDE	Docetaxel	BAC	0,80	
		BAC	0,54	0,31
		BAC + doc	No publicado	
LATITUDE		BAC	0,62	
ENZAMET		BAC + doc	0,8	0,45
ARCHES		BAC	No publicado	0,44
TITAN		BAC + doc	0,68	0,53
ARASENS		BAC + doc	No publicado	
PEACE I		BAC + doc	No publicado	

demostrada nos enfrenta al problema de decidir cuál es el tratamiento más eficaz para un paciente individual cuando no disponemos de ensayos fase III. El único estudio que comparó docetaxel con abiraterona es un análisis de subgrupo de los pacientes de STAMPEDE, donde, aunque el objetivo no era la comparación directa entre ambos tratamientos, abiraterona prolongó el tiempo a progresión, con similar supervivencia. No es posible conocer a priori el paciente resistente primario a una u otra terapia.

¿BLOQUEO ANDROGÉNICO MÁXIMO CON TDRA MÁS DOCETAXEL?

En dos de los últimos ensayos, ENZAMET y TITAN, especialmente en el primero, alguno de los pacientes, además de recibir la terapia dirigida al receptor androgénico, pudieron haber sido tratados con docetaxel (en TITAN de forma secuencial, en ENZAMET de forma concomitante). Cuando se analizan los pacientes que recibieron docetaxel, no se observaron diferencias en supervivencia al añadir enzalutamida o apalutamida, y sí más toxicidad, aunque los pacientes que recibieron una TDRA presentaban una superior supervivencia libre de progresión. Los ensayos ARASENS en que los pacientes con carcinoma de próstata metastásico hormonosensible son randomizados a docetaxel *vs.* docetaxel más darolutamida, y el ensayo PEACE I en el que los pacientes son randomizados a bloqueo hormonal *vs.* bloqueo hormonal más abiraterona *vs.* bloqueo hormonal más radioterapia sobre próstata más o menos docetaxel a criterio del médico responsable, ofrecerán más información del papel de docetaxel en combinación con las terapias dirigidas al RA. Finalmente, dentro del ensayo STAMPEDE hay una rama de combinación de abiraterona más enzalutamida que nos dará información de la eficacia potencial de la combinación.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico especialmente de debut ya puede consistir solo de privación androgénica en la mayoría de los pacientes. Por su menor toxicidad debería combinarse con una TDRA, de acuerdo a sus perfiles de toxicidad. Docetaxel es una alternativa en pacientes que no deseen tratamientos prolongados orales, aunque con un menor tiempo a progresión respecto a un tratamiento de inicio con TDRA y una mayor toxicidad inicial asociada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. James ND, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77.
2. Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
3. James ND, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
4. Davis ID, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.
5. Chi KN, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
6. Kyriakopoulos CE, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.
7. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.
8. Armstrong AJ, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen-deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-86.

mCPRC: combinaciones y futuros desarrollos

ELENA CASTRO MARCOS

Hospital Universitario Regional Virgen de la Victoria. Málaga

El cáncer de próstata depende de la activación del receptor de andrógenos (AR) por ligandos endógenos para su crecimiento. La terapia de privación androgénica que suprime la síntesis de testosterona a nivel testicular consigue el control de la enfermedad durante un periodo de tiempo variable tras el cual el cáncer de próstata avanza irremediablemente hacia la resistencia a la castración (CPRC). La mayoría de los tumores CPRC retienen cierta dependencia de la vía de AR y los inhibidores de esta vía (ARTi) tienen un papel predominante en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, tras un tiempo variable siempre sucede la resistencia al tratamiento. Existe además una resistencia cruzada entre los diferentes agentes que limita su uso de forma secuencial. Diversos ARTi han demostrado también prolongar la supervivencia de los pacientes con CPRC no metastásico (enzalutamida, apalutamida, darolutamida) y de los pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible (abiraterona, enzalutamida, apalutamida). En el momento actual se desconoce cómo el uso de ARTi en fases anteriores al mCPRC y la aparición subsecuente de resistencia a los mismos puede afectar el tratamiento y pronóstico de los pacientes mCPRC.

Además de los ARTi otros fármacos con diferentes mecanismos de acción han mostrado un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con mCPRC. Aquí se incluyen la quimioterapia basada en taxanos (docetaxel y cabazitaxel), el radiofármaco Radium-223 para el tratamiento de las metástasis óseas y más recientemente, los tratamientos guiados por biomarcadores como son los inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) (olaparib) para los pacientes con alteraciones en *BRCA1* y *BRCA2* y los anti-PD1 (pembrolizumab) para el tratamiento de los pacientes con defectos en genes implicados en *mismatch repair* (dMMR) o con inestabilidad de microsatélites (MSI).

La irrupción de los inhibidores de PARP ha conseguido que la medicina de precisión llegue por fin al manejo del cáncer de próstata. Aproximadamente un 25 % de los pacientes con mCRPC presentan alteraciones en genes implicados en la recombinación homóloga. PROfound ha sido el primer estudio fase III guiado por un biomarcador en cáncer de próstata avanzada. Este estudio ha demostrado el beneficio en supervivencia del tratamiento con un inhibidor de PARP (olaparib) en pacientes con alteraciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tras progresión al tratamiento con abiraterona o enzalutamida. Varios estudios fase II con otros inhibidores de PARP (rucaparib, niraparib) han mostrado también respuestas objetivas del 40 % en estos pacientes y su impacto en supervivencia será analizado por varios estudios fase III en marcha. Los datos disponibles sugieren un posible beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP para el tratamiento de tumores con alteraciones en genes de la recombinación homóloga diferentes de *BRCA1* y *BRCA2*, pero debido a la baja prevalencia de estas alteraciones el número de pacientes tratados es pequeño y será necesario esperar los resultados de los estudios en marcha para tener suficiente evidencia. El uso de inhibidores de PARP en los pacientes con disfunciones de *ATM* es controvertido, sin embargo, parece que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores del gen *ART*. Tampoco parece que los pacientes con alteraciones de *CDK12* se beneficien del tratamiento con inhibidores de PARP, pero dado que la pérdida de *CDK12* se ha asociado con una importante formación de neoantígenos, se ha sugerido que la presencia de estas alteraciones podría sensibilizar a los pacientes al tratamiento inmunoterápico. Por otro lado, debido a la interrelación entre la vía de AR y los mecanismos de reparación del DNA, varios estudios fase III están analizando el beneficio de la combinación de los inhibidores de PARP con ARTi.

Más allá de los tumores con dMMR y/o MSI en los que se han descrito excelentes respuestas al tratamiento con pembrolizumab, la próstata es considerada un tumor frío desde el punto de vista inmunológico y los estudios presentados hasta la fecha han mostrado un beneficio muy limitado del tratamiento con diversos agentes en monoterapia. Múltiples ensayos en marcha están estudiando el potencial de diversos agentes en combinación o conjuntamente con ARTi.

Aproximadamente un 45 % de los tumores mCPRC tiene presentadas alteraciones en la vía PI3K-AKT-mTOR, en la mayoría de los casos debido a mutaciones inactivantes o deleciones de *PTEN*. Estas alteraciones se han asociado con peor pronóstico en los pacientes mCPRC y tiempos de respuesta más breves al tratamiento con abiraterona.

Sin embargo, el estudio fase III IPATential150 ha demostrado que el tratamiento combinado de abiraterona con ipatasertib, un inhibidor de AKT, logra prolongar el tiempo a la progresión radiológica en pacientes con pérdida de *PTEN* comparado con abiraterona en monoterapia.

Un grupo de mCPRC con muy mal pronóstico incluye aquellos que desarrollan características histológicas de tumores neuroendocrinos de célula pequeña y/o con pérdida de *RBI* y *TP53*. Estos eventos son particularmente frecuentes en estadios tardíos de la enfermedad en parte debido a la progresión del tumor, pero también en respuesta a la presión terapéutica. La pérdida de *RBI* se ha asociado claramente a un peor pronóstico en los pacientes mCPRC. Varios estudios están analizando el beneficio de distintas aproximaciones terapéuticas entre la que se incluye el uso de quimioterapia basada en platinos y agentes contra diana (p. ej. alisertib).

La incorporación de nuevas técnicas de imagen como el PSMA-PET permitirá no solamente una mejor eva-

luación de la respuesta a los tratamientos mencionados anteriormente sino también marcar las áreas susceptibles de tratamiento con radioisótopos ligados a PSMA, como es el Lu-177-PSMA o AC-225-PSM, con los que se han comunicado unos resultados preliminares muy prometedores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Davies A, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nature Review Urology* 2018;15(5):271-86.
2. de Bono JS, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, et al. IPATential150: Phase III study of ipatasertib plus abiraterone vs placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl. 4):S1142-S1215. DOI: 10.1016/annonc/annonc325
3. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508-47.
4. Hussain M, Mateo M, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM* 2020;383(24):2345-57.
5. Lozano R, Castro E, Aragon MI, Cendón Y, Catrini C, et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *Br J Can* 2020, Oct 27 [Online ahead of print].
6. Mateo J, McKay R, Abida W, Aggarwal R, Alumklal J, et al. Accelerating precision medicine in metastatic prostate cancer. *Nature Cancer* 2020;1(11):1041-53.
7. Miyahira A, Pienta K, Babich J, Bamcer N, Calais J, et al. Meeting report from the Prostate Cancer Foundation PSMA theranostic state of the science meeting. *Prostate* 2020;80(15):1273-96.
8. Nuhn P, de Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: Management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of Precision Oncology. *Eur Urol* 2019;75(1):88-99.
9. Robinson D, Van Allen E, Wu Y, Schultz N, Lonigro R, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215-28.

La llegada de la medicina de precisión en el cáncer de próstata

DAVID LORENTE ESTELLÉS

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

En los últimos años, los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de próstata han llevado al desarrollo de nuevos fármacos y biomarcadores que acercan el paradigma de la medicina de precisión a nuestros pacientes.

En el carcinoma de próstata localizado, el análisis de perfiles moleculares es capaz de identificar siete grupos taxonómicos bien definidos, basados en la presencia de genes de fusión (ERG u otros, presente en el 46 % y 13 % de los casos), mutaciones de SPOP (11 %), FOXA1 (3 %) o IDH (1 %) (1). Además, el análisis de los perfiles expresión génica tumoral puede ofrecer información con relevancia terapéutica en cáncer de próstata hormo-sensible metastásico. En un análisis *post-hoc* del ensayo CHARTED, se observó que el beneficio del tratamiento quimio-hormonal se da principalmente en paciente con perfil de expresión luminal B (HR: 0,45; $p = 0,007$) y no en aquellos con perfil basal (HR 0,85; $p = 0,6$) (2).

En el CPRCm, afectado por la presión selectiva que ejerce el tratamiento de privación androgénica, no se observa la clasificación taxonómica de los tumores localizados. El análisis genómico y transcriptómico de 150 muestras de tejido ha identificado la presencia de vías accionables en hasta un 89 % de pacientes; entre las más frecuentemente alteradas se encuentra la vía del receptor de andrógeno (71 %), PI3k-Akt-mTOR (49 %), las alteraciones de la reparación del ADN (22,7 %), alteraciones del ciclo celular (21 %) o de la vía WNT (18 %) (3). Esta información ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y de biomarcadores moleculares con utilidad potencial para la selección de terapia en pacientes con CPRCm.

La vía del receptor de andrógeno es la más frecuentemente alterada en el cáncer de próstata avanzado, y representa la principal diana terapéutica del tratamiento hormonal. El desarrollo de resistencia al tratamiento de privación androgénica se caracteriza por el desarrollo de

amplificaciones y mutaciones del receptor de andrógeno hasta en un 60 % de los casos, alteraciones que no están presentes en estadios iniciales de la enfermedad y que se asocian a peor respuesta a los nuevos agentes hormonales. Algunas variantes de *splicing* del receptor de andrógeno son activas a pesar de la pérdida del extremo carboxi-terminal (sitio de unión a andrógenos), lo que les confiere resistencia a la terapia antiandrogénica. La más frecuente de estas variantes, AR-V7, se ha descrito como otro de los mecanismos de resistencia a agentes hormonales, aunque algunas series sugieren que la quimioterapia podría mantener su actividad en estos casos (4). Tanto amplificaciones como mutaciones o variantes de *splicing* son detectables mediante biopsia líquida y podrían ser determinantes en la selección de tratamiento de los pacientes con CPRCm. Su utilidad clínica debe todavía demostrarse en estudios aleatorizados adecuadamente diseñados.

La prevalencia de mutaciones inactivadoras en genes de la reparación del ADN se ha estimado en alrededor del 20 % de los pacientes, e indican potencial sensibilidad al tratamiento con inhibidores de PARP mediante un mecanismo de letalidad sintética. En el ensayo fase III PROFOUND, se aleatorizó a pacientes con CPRCm y alteraciones en la reparación del ADN, en progresión tras al menos una línea de tratamiento con nuevos agentes hormonales, a recibir tratamiento con un segundo agente hormonal o el inhibidor de PARP olaparib. La selección de pacientes se realizó en base a un panel de 15 genes involucrados en la reparación del ADN, en dos cohortes paralelas, una para pacientes con alteraciones de BRCA1, BRCA2 o ATM (cohorte A) y otra con todo el resto de alteraciones (cohorte B). En la cohorte A, se observó un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión radiológica (7,4 vs. 3,6 meses; HR 0,34 [95 %CI: 0,25-0,47]) y supervivencia global (18,5 vs. 15,1 meses; HR: 0,64 [95 %CI: 0,43-0,97]) a pesar

de que hasta un 66 % de los pacientes en el brazo control recibieron olaparib a la progresión (5). En el ensayo fase II TRITON2, pacientes con CPRCm en progresión a una línea de tratamiento hormonal y quimioterapia y mutaciones en BRCA1 o BRCA2 experimentaron una tasa de respuesta objetiva y de respuesta por PSA de 43,5 % y 54,8 %, respectivamente (6). Estos resultados han llevado a la aprobación de rucaparib y olaparib para pacientes con CPRCm avanzado y mutaciones en BRCA1 o BRCA2, lo que supone la primera aprobación de un fármaco basado en la selección molecular en el cáncer de próstata avanzado.

La vía de PI3k-Akt-mTOR es la segunda vía más frecuentemente alterada en el CPRCm, solo detrás de las alteraciones de la vía del receptor de andrógeno; la pérdida del regulador PTEN, presente en hasta un 40 % de los pacientes (3), se ha asociado a la resistencia tanto a quimioterapia como a los nuevos agentes hormonales. En el ensayo fase III IPATENTIAL-150, la combinación de abiraterona y el inhibidor de Akt Ipatasertib demostró un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión radiológica (19 vs. 14 meses, HR 0,84; $p = 0,04$), con datos de supervivencia global todavía inmaduros. Aunque la selección de pacientes se realizó mediante inmunohistoquímica, un análisis secundario del ensayo sugiere que la selección mediante NGS podría ser más adecuada para identificar a los pacientes que se benefician de la combinación. En el ensayo fase II aleatorizado PROCAID, la combinación del inhibidor de Akt capivasertib y docetaxel no demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión radiológica (objetivo principal del estudio) pero sí en supervivencia global (7).

A pesar de la aprobación en EE. UU. de la inmunoterapia con Sipuleucel-T en cáncer de próstata avanzado, los resultados con inhibidores de *checkpoint* inmunitario en CPRCm han sido decepcionantes, con tasas de respuesta del 5-10 %. La inestabilidad de microsatélites, para la que existe una aprobación de pembrolizumab tejido-agnóstica, se encuentra presente en aproximadamente un 3 % de los casos de CPRCm y se ha asociado con tasas de respuesta > 50 % en pequeñas series retrospectivas (8). Las mutaciones de genes asociados al síndrome de Lynch (asociado a fenotipos hipermutados con inestabilidad de microsatélites) o la pérdida bialélica de CDK12 son otros de los potenciales biomarcadores de selección para los inhibidores de *checkpoint* inmunitario (9).

PSMA es una proteína transmembrana que se encuentra sobreexpresada en células del cáncer de próstata, utilizada como diana para el desarrollo de nuevas técnicas de imagen basadas en PET con elevada sensibilidad. Ha servido, además, de biomarcador para el desarrollo de nuevos radiofármacos, mediante la unión de isótopos radioactivos a anticuerpos o inhibidores de célula pequeña dirigidos contra PSMA. Uno de estos agentes teragnósticos, ^{177}Lu -PSMA, ha demostrado una superior tasa de respuesta por PSA al cabazitaxel en un ensayo aleatorizado en pacientes tras varias líneas de tratamiento sistémico (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Genome Atlas Research Network: The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. [Internet]. Cell 2015;163:1011-25.
2. Hamid A, Wang XV, Chen Y-H, et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): A correlative study of E3805 CHARTED. [Internet]. J Clin Oncol 2020;38:162.
3. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. [Internet]. Cell 2015;161:1215-28.
4. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer [Internet]. JAMA Oncol 2016;2:1441-9.
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Internet]. N Engl J Med NEJMoa2022485, 2020
6. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration [Internet]. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-72.
7. Crabb SJ, Griffiths G, Marwood E, et al. Pan-AKT Inhibitor Capivasertib With Docetaxel and Prednisolone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial (ProCAID) [Internet]. J Clin Oncol 2021;39(3):190-201.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency [Internet]. N Engl J Med 2015;372(26):2509-20.
9. Wu YM, Cieślík M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. Cell 2018;173:1770-82.e14.
10. Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, et al. TheraP: A randomised phase II trial of ^{177}Lu -PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). J Clin Oncol 2020;38:5500.

Estrategias de combinación con la IO: racional de los diferentes esquemas a través de los tumores

JON ZUGAZAGOITIA FRAILE

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Tan solo una proporción minoritaria de los pacientes con tumores sólidos consiguen un beneficio a largo plazo con los inhibidores del eje PD1, particularmente cuando son administrados en monoterapia. Existe un número creciente de ensayos clínicos testando nuevas estrategias de combinación con los inhibidores de PD1 y PDL1 en diferentes tumores sólidos. Entre ellas destacan la quimioterapia, los antiangiogénicos, y el bloqueo de puntos de control alternativos más allá de PD1/PDL1 (p. ej. CTLA4, TIGIT, LAG3, etc.) como las estrategias más prometedoras, algunas de ellas con resultados positivos en estudios clínicos aleatorizados.

En modelos animales, determinados agentes quimioterápicos han demostrado ser capaces de inducir muerte celular inmunogénica, fenómeno que podría ofrecer sinergismo con el bloqueo del eje PD1. En cáncer no microcítico de pulmón avanzado, la quimioterapia basada en platino en combinación con el bloqueo del eje PD1 ha demostrado ser capaz de rescatar algunos pacientes primariamente refractarios a los inhibidores de PD1 o PDL1 en monoterapia.

La neoangiogénesis y la vasculatura anormal de los tumores contribuyen a inducir inmunosupresión tanto a nivel del microambiente tumoral como a nivel sistémico. Por tanto, las terapias que normalizan esta vasculatura podrían reducir el grado de inmunosupresión y aumentar la eficacia del bloqueo del eje PD1 en tumores sólidos. El cáncer renal es el ejemplo paradigmático donde el bloqueo de VEGFR y PD1/PDL1 han demostrado un

impacto sin precedentes en supervivencia global, y el número de tumores sólidos donde esta estrategia ha demostrado o está demostrando eficacia clínica es creciente. Destaca fundamentalmente el hepatocarcinoma con datos positivos en supervivencia global en estudios de fase III. Destacan también los datos en carcinoma no microcítico de pulmón y carcinoma de endometrio.

Finalmente, el bloqueo dual de puntos de control inmunológico no redundantes está siendo extensamente evaluado en ensayos clínicos. Hasta la fecha, tan solo el bloqueo dual de PD1 y CTLA4 con nivolumab más ipilimumab ha demostrado eficacia clínica en melanoma, cáncer no microcítico de pulmón, carcinoma renal o mesotelioma. Evidencia experimental reciente ha demostrado que ambos puntos de control inmunológico son no redundantes e influyen sobre compartimentos de células T funcionalmente diferentes. Otras dianas prometedoras como TIGIT a LAG3 están siendo también evaluadas en ensayos clínicos. No obstante, el complejo sistema de unión ligando-receptor de estas moléculas dificulta identificar dianas dominantes clínicamente efectivas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Gettinger, et al. J Clin Oncol 2018.
2. Kroemer, et al. Annu Rev Immunol 2013.
3. Fukumura, et al. Nat Rev Clin Oncol 2018.
4. Chen, et al. Nat Rev Immunol 2013.
5. Wei, et al. Cancer Discov 2018.

Analizando largos supervivientes tratados con IO. ¿Qué considerar más allá de la OS?

JOSÉ Á. ARRANZ ARIJA

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Con la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunológicos a la oncología, numerosos ensayos clínicos (EECC) han demostrado un incremento en la supervivencia global de los pacientes en diferentes tumores metastásicos, principalmente melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de riñón y cáncer vejiga. Además, en algunos estudios con mayor seguimiento, se ha puesto de manifiesto la presencia de un subgrupo de pacientes con supervivencia muy prolongada, que se refleja en que en muchos de los tumores considerados “incurables”, se alcanza un *plateau* en las curvas de supervivencia global (SG) de los ensayos clínicos. Este hecho ha obligado a retomar el concepto de “largo superviviente”, así como a considerar algunos aspectos diferenciales del análisis y manejo de esta subpoblación de pacientes con tumores hasta ahora considerados “incurables”. Quedan fuera de esta presentación los tratamientos adyuvantes de pacientes con tumores localizados.

El concepto de largo superviviente en tumores metastásicos es difícil de definir y puede ser diferente en cada patología tumoral. Un consenso práctico no escrito podría considerar largo superviviente de forma absoluta a un paciente cuya SG es superior a 3-5 años, o bien de forma relativa, a aquel que supera la mediana de SG de los pacientes con la misma patología tratados de forma estándar. Sin embargo, desde el punto de vista de la eficacia de los EECC, la afirmación de que un nuevo fármaco incrementa el porcentaje de largos supervivientes debe ir complementada con información adicional. Es importante conocer si el fármaco produce o no un *plateau* en la curva de SG, si los pacientes sobreviven de forma prolongada en remisión o no de su enfermedad, y si lo hacen después de haber finalizado el tratamiento o manteniendo el mismo por tiempo indefinido. Esta información permitirá valorar si el nuevo fármaco produce un enlentecimiento del curso clínico, una cronificación de la enfermedad o incluso la curación.

El abordaje del problema de largos supervivientes plantea algunos problemas relativamente novedosos en la oncología. El primero y más importante, es la dificultad para detectar qué fármacos se asocian con incremento de largos supervivientes. La mayoría de los EECC plantean sus objetivos en base al descenso del *hazard ratio* de muerte o del aumento de las medianas de SG. Estos estadísticos no permiten discriminar entre el efecto a largo plazo de los tratamientos y no deben ser usados para este fin. En su lugar, se han propuesto métodos basados en el análisis del incremento en SG en determinados momentos de tiempo (“milestones”) entre ambos brazos, o en diferentes tipos de análisis que de forma genérica comparan el área bajo la curva de supervivencia entre ambos brazos. Con este tipo de objetivos, los EECC pueden otorgar más valor al hecho de que un nuevo tratamiento incremente los largos supervivientes y las potenciales curaciones. Ni que decir tiene, que los resultados de EECC basados en análisis intermedios obvian por completo este aspecto. Más grave aún es el hecho de que las escalas de valor de ESMO y ASCO para la toma de decisiones en base a resultados, apenas consideran este aspecto, que evidentemente requiere seguimientos prolongados para hacerse presente.

Más allá de los aspectos regulatorios, desde el punto de vista práctico, los largos supervivientes plantean algunas preguntas que debemos resolver en el futuro. La mayoría de los EECC recomiendan tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable, pero, ¿se puede suspender un tratamiento en un paciente largo respondedor? Aunque en algunos estudios se suspende el tratamiento después de dos años, no hay respuesta clara para esa pregunta. Podría plantearse en pacientes con remisión completa prolongada, pero sin embargo también se sabe que con tratamientos de I/O no es necesario alcanzar la remisión completa para ser largo superviviente, y que hay respuestas duraderas incluso pese a la suspensión precoz de un tratamiento por toxicidad. En esta decisión

podrían ayudar una estadificación completa con métodos modernos (PET-TAC), la resección/biopsia de masas residuales, o la biopsia líquida.

Íntimamente ligado a lo anterior está el concepto de curación del cáncer, que requiere la erradicación de todas las células tumorales y/o un sistema de inmunovigilancia recuperado que evite la nueva recaída tumoral. Con los medios actuales es imposible asegurar qué pacientes pueden estar curados de su enfermedad. En este sentido se ha acuñado el concepto de “curación funcional” para aquellos largos supervivientes libres de enfermedad, que han recibido tratamientos capaces de producir un *plateau* en las curvas de SG. No existe una idea clara si se debe exigir que los pacientes hayan finalizado el tratamiento o si incluir también a aquellos que lo toman de forma indefinida. Es imprescindible hacer seguimiento de estos pacientes y trabajar en la identificación de factores predictores de curación. La obtención de remisión completa y la supervivencia libre de progresión mantenida pueden ser indicadores útiles en este sentido.

Otro aspecto importante es el concepto de calidad de vida y de los efectos secundarios a largo plazo. Estos pacientes deben ser seguidos de forma indefinida en la consulta de oncología incluso en pacientes que han suspendido el tratamiento. En el seguimiento se debe buscar una posible recaída, pero también monitorizar el tratamiento sustitutivo de las alteraciones endocrinológicas producidas durante el tratamiento, tratar posibles efectos duraderos como alteraciones neurocognitivas o astenia crónica, o incluso detectar los llamados “DIRE” (*delayed immune-related effects*), enfermedades autoinmunes de aparición a partir de los 90 días después de finalizada la administración de inmunoterápicos. Aunque raros, estos DIRE pueden afectar a piel, aparato digestivo, corazón, hígado y sistema nervioso, y es posible que su frecuencia aumente a medida que vayamos viendo, como así esperamos, una mayor cantidad de enfermos largos supervivientes.

Finalmente, los oncólogos debemos ser prudentes en la forma de transmitir todos estos avances a nuestros pacientes. Aunque el futuro es muy esperanzador, tenemos todavía muchas preguntas sin resolver y muchos retos que afrontar en este cada vez más prometedor escenario que nos ofrece la inmunooncología.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Surbone A, Annunziata MA, Santoro A, Tirelli U, Tralongo P. Cancer patients and survivors: changing words or changing culture? *Ann Oncol* 2013;24(10):2468-71.
2. Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, et al. Milestone analyses of immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, and conventional therapy in metastatic non-small cell lung cancer trials a metaanalysis. *JAMA Oncol* 2017:e171029.
3. Damuzzo V, Agnoletto L, Leonardi L, Chiumente M, Mengato D, Messori A. Area under the survival curve: a novel parameter to account for the presence of long-term survivors (Abstract 03). In Italian Society of Clinical Pharmacy and Therapeutics. “AVVICINARE” Project, Firenze. Available from: <http://www.sifact.info/joomla30/index.php/la-formazione/presentazioni-relazioni-ad-eventi> (accessed September 15, 2018).
4. Rogiers A, Boekhout A, Schwarze JK, Awada G, Blank CU, Neyns B. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Oncol* 2019;2019:5269062.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535-46.
6. Michelin O, Atkins MB, Koon HB, et al. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000948.
7. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):609.
8. Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):165.

Pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ¿qué ha cambiado la IO? ¿Qué va a seguir cambiando?

SANTIAGO CABEZAS CAMARERO

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

La fase recurrente o metastásica (R/M) del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) es, salvo contadas excepciones, un escenario incurable, donde la mediana de supervivencia global con la quimioterapia estándar de 1.^a línea en la era preinmunoterapia (cisplatino, 5-FU y cetuximab) era de menos de 11 meses. Los estudios con inmunoterapia en CECC han adoptado la terminología de enfermedad platino-sensible y platino-refractaria, y es por ello, que así se tiende a dividir el escenario R/M actualmente.

En el año 2016 se publicaron los resultados del estudio CheckMate-141 convirtiendo al agente anti-PD1 nivolumab en el primer y único tratamiento que demostraba incrementar la supervivencia global (SG) en la 2.^a línea tras progresión a quimioterapia basada en platino. Con un seguimiento mínimo de 11,4 meses, la supervivencia a los 6, 12 y 18 meses fue de 56,5 %, 34 % y 21,5 % en el brazo de nivolumab frente al 43 %, 19,7 % y 8,3 % en el brazo control (1,2). Tras un seguimiento más prolongado -mínimo de 24,2 meses-, la SG a los 2 años casi triplicaba la del brazo control, con un 16,9 % de pacientes vivos en el brazo de nivolumab frente al 6 % del brazo control (3). El beneficio por nivolumab fue algo mayor cuando se empleó en 1.^a línea, es decir, en el momento de la recaída tras un tratamiento basado en platino para la enfermedad LA, con una SG-12 meses de nivolumab vs quimioterapia del 39,2 % vs. 15,4 % y una HR de 0,56 (IC95 % 0,33-0,95) (3). Los EA relacionados con el tratamiento de grados 3 o 4 ocurrieron en el 15,3 % en el grupo de nivolumab frente al 36 % del grupo control (1).

En el estudio en fase III Keynote-040, se incluyó a pacientes con CECC R/M que hubieran progresado a un tratamiento con platino para la enfermedad R/M o que hubieran recaído o progresado en los 3-6 meses de haber recibido una terapia multimodal basada en plati-

no para la enfermedad localmente avanzada. El estudio aleatorizó en proporción 1:1 a 247 pacientes a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y a 248 pacientes a recibir una de tres opciones de tratamiento estándar elegido por el investigador (cetuximab o metotrexato semanales, o docetaxel trisemanal) (4-6). En la fecha pre-especificada para análisis final el 72 % y el 80 % de los pacientes en los brazos experimental y control habían fallecido. Al no estar confirmado el fallecimiento de 12 pacientes (3 en el brazo de pembrolizumab y 9 en el brazo control), la HR fue de 0,82 (IC95 %, 0,67-1,01, $p = 0,0316$ [test unilateral]), no alcanzando el umbral preestablecido de para la significación estadística ($p = 0,0175$). En la población con TPS ≥ 50 %, la HR fue de 0,53 (IC95 % 0,35-0,81; $p = 0,0014$ [test bilateral]), con una mediana de SG de 11,6 meses en el brazo de pembrolizumab frente a 6,6 meses en el grupo control, y una supervivencia a los 12 meses del 47 % y el 25 %, respectivamente. No hubo diferencias entre los dos grupos en la población con TPS < 50 % (HR 0,93, IC95 % 0,73-1,17, $p = 0,27$). Los EA de grados 3-5 ocurrieron en un 13 % en el grupo de pembrolizumab y en un 36 % en el grupo control (4-6).

En ESMO 2018 y en ASCO 2019 se comunicaron los resultados del estudio de 1.^a línea Keynote-048, que comparó pembrolizumab 200 mg c/21 días frente a la quimioterapia estándar con el esquema EXTREME (Cetuximab + platino + 5-FU) y pembrolizumab + platino + 5-FU (pembrolizumab + PF) frente a EXTREME en un total de más de 800 pacientes aleatorizados en proporción 1:1:1. Pembrolizumab en monoterapia incrementó la SG frente a cetuximab + PF en CPS ≥ 20 (14,8 vs. 10,7 M, HR 0,58, IC95 % 0,44-0,78) y en CPS ≥ 1 (12,3 vs. 10,3 m, HR 0,74, IC95 % 0,61-0,90) no consiguiendo demostrar la superioridad en la población global (HR 0,83, IC95 % 0,7-0,99, $p = 0,0199$).

Pembrolizumab + PF demostró incrementar la SG frente al tratamiento estándar en CPS ≥ 20 (14,7 vs. 11,0 m, HR 0,6, IC95 % 0,45-0,82) y en CPS ≥ 1 (13,6 vs. 10,4 m, HR 0,65, IC95 % 0,53-0,80). Debido al efecto “meseta” de la inmunoterapia, el porcentaje de pacientes tratados con pembrolizumab +/- PF fue sustancialmente mayor que en el brazo control a los 12 y 24 meses, siendo > 30 % el porcentaje de pacientes vivos a los 2 años con CPS ≥ 20 en los brazos de inmunoterapia. La toxicidad G3-5 fue del 7 %, 47 % y 39 % para los brazos de pembrolizumab, pembrolizumab + PF y Extreme, respectivamente, si bien el perfil de EA de la inmunoterapia fue diferente al de la quimioterapia (7).

En ASCO 2020 se comunicaron los resultados de un análisis exploratorio de la PFS2 (calculada desde el inicio de la 1.ª línea) demostrándose que esta fue mayor en los pacientes del brazo de pembrolizumab en monoterapia frente a Extreme para CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 , así como en los tratados con pembrolizumab + PF frente a Extreme para CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 y en la población total (8). Asimismo, varias series retrospectivas en CECC han demostrado que la inmunoterapia con agentes anti-PD(L)1 puede incrementar la TR históricamente comunicada para la quimioterapia convencional (9,10). Por otra parte, en ASCO 2020 también se comunicaron los resultados de la eficacia de la 2.ª línea del estudio TPEXTREME que comparó el esquema TPEX (platino + docetaxel + cetuximab) frente a Extreme en la 1.ª línea. La 2.ª línea con inmunoterapia alcanzó una mayor SG que la quimioterapia, siendo mayor para los pacientes tratados con TPEX en 1.ª línea (11). Estos hallazgos sugieren que la secuencia terapéutica empleada podría impactar en la eficacia de los tratamientos de 2.ª línea (9-11).

Por último, varios estudios están evaluando diferentes combinaciones de inmunoterápicos en el CECC R/M, esperándose sus resultados a lo largo de 2021 y 2022 (12).

En resumen, los agentes anti-PD1 han demostrado incrementar la supervivencia tanto en la 1.ª como en la 2.ª línea del CECC en sus respectivas indicaciones, y además pueden condicionar un mayor beneficio por la quimioterapia de rescate administrada tras la progresión a la inmunoterapia. El orden de tratamientos administrados en un área a seguir evaluando con el fin de definir la mejor secuencia terapéutica a la espera de resultados de ensayos clínicos con otras combinaciones de inmunoterápicos actualmente en curso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
2. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.
3. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. CheckMate 141: 1-year update and subgroup analysis of nivolumab as first-line therapy in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oncologist* 2018;23:1-4.
4. Cohen E, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-67.
5. Ficha técnica Pembrolizumab (Keytruda). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf (consultado 8/1/21).
6. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pembrolizumab (Keytruda) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) 50 % y que progrese durante o después de quimioterapia basada en platino. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_Evaluacion_SEOM_Pembrolizumab_Cabeza_y_Cuello.pdf (consultado 8/1/21).
7. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-28.
8. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-15.
9. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123-9.
10. Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104523.
11. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPEXTREME randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):6507.
12. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrri A. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: combinatorial immunotherapy approaches. *ESMO Open* 2017;1:e000122.

Continuum of care en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico: construyendo el nuevo viaje del paciente

ANTONIO RUEDA RODRÍGUEZ

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en el contexto recurrente o metastásico (R/M) tiene mal pronóstico. Hasta hace poco, el régimen EXTREME había sido el tratamiento estándar para los pacientes considerados sensibles al platino con una mediana de supervivencia de 10,1 meses y una supervivencia a 4 años por debajo del 10 % (1). Para los pacientes tratados previamente con platino, las opciones eran pocas (típicamente: taxanos, metotrexato o cetuximab) con una tasa de respuesta que varía entre el 3 % y el 13 % y una mediana de supervivencia inferior a 6 meses (2). Dado su perfil inflamatorio y alta carga mutacional, el HNSCC es un buen candidato para los tratamientos con inhibidores de puntos de control inmune (ICI). En primer lugar, se demostró eficacia con pembrolizumab en el estudio fase Ib Keynote-012 (4). Luego, el estudio fase III Checkmate-141 validó la eficacia de nivolumab en pacientes resistentes al platino (5). Finalmente, los resultados finales del estudio fase III keynote-048 (KN-048) en pacientes que no habían recibido previamente platino, demostraron la superioridad de pembrolizumab frente a EXTREME en pacientes con CPS > 20, y con la adición de platino y 5-FU en los pacientes con CPS > 1 (6).

Sin embargo, antes de establecer un nuevo estándar de tratamiento para todos los pacientes, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- No todos los pacientes son candidatos a inmunoterapia (ECOG 2, corticoterapia previa, necesidad urgente de respuesta, etc.).
- Más del 40 % de los pacientes progresan en los primeros dos meses de tratamiento con ICI en monoterapia, independientemente de la expresión de PDL1 (5,6).
- El tratamiento convencional con quimioterapia (QT) y cetuximab ha mejorado en conveniencia y toxicidad cambiando 5-FU por docetaxel (7).
- La administración de ICI en puede sensibilizar a un tratamiento posterior con QT +/- cetuximab (8).

- La secuenciación de ambas terapias (ICI +/- QT y cetuximab + QT), en cualquier orden, está ofreciendo resultados preliminares nunca observados en esta patología (7,9).

El ensayo fase III TPExtreme comparó el esquema EXTREME (platino/5-FU/cetuximab) por 6 ciclos con TPEX (platino/docetaxel/cetuximab) por 4 ciclos, ambos seguidos de cetuximab de mantenimiento. El esquema TPEX no incrementó la supervivencia global pero resultó más conveniente, menos tóxico y con mejor calidad de vida que EXTREME. El 64 % de los 245 pacientes del brazo TPEX recibieron tratamiento de segunda línea, 40 (17 %) con ICI, alcanzando una mediana de supervivencia global de 21,9 meses por 19,4 meses en los 41 pacientes que recibieron ICI tras progresar a EXTREME (7). Por otro lado, parece que la quimioterapia administrada tras progresión a ICI puede ser más eficaz que cuando se administra a continuación de otra quimioterapia, independientemente de que los pacientes hubieran recibido quimioterapia previamente a la inmunoterapia (8). En el ensayo Keynote-048, los pacientes con CPS > 1 que recibieron segunda línea de tratamiento tras monoterapia con pembrolizumab alcanzaron una supervivencia libre de segunda progresión de 9,4 meses (9).

Finalmente, para poder determinar cuál sería la mejor estrategia, se debería realizar un ensayo aleatorizado comparando TPEX seguido de inmunoterapia vs. pembrolizumab + quimioterapia en primera línea. La secuencia inversa, es decir, la inmunoterapia seguida de quimioterapia también sería de interés ya que las respuestas con quimioterapia después de la inmunoterapia pueden aumentar. Hasta entonces, la prioridad es optimizar la mejor secuencia terapéutica para nuestros pacientes intentando que reciban todos los tratamientos activos para optimizar la supervivencia. En este sentido la elección de la terapia inicial es esencial para no perder la oportunidad de administrar una segunda línea efectiva (Tabla I).

TABLA I.

FACTORES A TENER EN CUENTA PARA ELEGIR LA MEJOR SECUENCIA TERAPÉUTICA

<i>Relacionados con el paciente</i>	Estado funcional, edad y comorbilidades
	Sintomatología
	Opinión del paciente
<i>Relacionados con la enfermedad</i>	Localización de la recurrencia/progresión
	Volumen y velocidad de crecimiento
	Factores biológicos predictivos (PDL1)
<i>Relacionados con el tratamiento previo</i>	Tipo y número
	Tiempo desde el último tratamiento
	Respuesta y tiempo a la progresión
	Toxicidad

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the EXTREME trial. ASCO Annual Meeting 2014;abstract 6021.
2. Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:583-94.
3. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2015;33:3293-304.
4. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. Br J Cancer 2018;119:153-9.
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016;375:1856-67.
6. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394:1915-28.
7. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2020;38 (Suppl.15):6507.
8. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2019;12:123-9.
9. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report, Keytruda, October 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Abordaje actual y futuro del carcinoma epidermoide cutáneo

ALMUDENA GARCÍA CASTAÑO

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas epidermoides cutáneos consisten en una proliferación maligna de queratinocitos cutáneos (1) y son el segundo tumor cutáneo más frecuente después de los carcinomas basocelulares. Constituyen la quinta neoplasia en frecuencia a nivel mundial (2) y sexta en el sur de Europa. La supervivencia global a 5 años se estima del 90 %, con recaídas en el 4-6 % de los pacientes (3,7 % a nivel ganglionar y 2,1 % a distancia), en su mayoría en los dos primeros años desde el diagnóstico. Los factores de riesgo más frecuentes son el daño solar crónico en relación con la exposición a radiación ultravioleta, la edad avanzada y la inmunosupresión (3). El espectro de enfermedad es bien conocido y amplio desde lesiones premalignas a lesiones recurrentes e invasivas, acompañadas de una alta morbilidad, con menoscabo de la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico viene dado por la presunción clínica y la confirmación con biopsia, aunque técnicas no invasivas como la dermatoscopia y la microscopia confocal refractante han aportado mejoría en el diagnóstico no invasivo. Entre los factores de riesgo (4) más relevantes cabe destacar el tamaño superior a 2 cm, las localizaciones en labio, oreja o sien, grosor > 6 mm, pobre diferenciación y la invasión vásculo-linfática o perineural.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

En cuanto al manejo, en la enfermedad localizada el manejo es quirúrgico, asociado a radioterapia en pacientes con factores de riesgo o radioterapia exclusiva en pacientes inoperables (4). En el ámbito de la investiga-

ción clínica se está estudiando el papel de los fármacos anti-PD1 en el contexto de la adyuvancia en pacientes con alto riesgo de recaída. En la enfermedad localmente avanzada y metastásica (ganglionar o metástasis a distancia) el manejo ha de ser multidisciplinar (5), y en este contexto la llegada de los fármacos anti-PD1 ha venido a cambiar la historia natural de estos tumores avanzados irsecables o no subsidiarios de tratamiento con radioterapia. Cemiplimat ha demostrado en un ensayo clínico fase I respuestas del 50 % en esta población de pacientes. Su desarrollo se ha completado con un estudio fase II (EMPOWER) (6) con 3 cohortes de pacientes (localmente avanzados, metastásicos y una tercera cohorte con cemiplimat a dosis fijas de 350 mg/m² cada 21 días). En la cohorte de pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado (78 pacientes) cemiplimat demostró un 32 % de respuestas con un 10 % de respuestas completas (valoradas por el comité independiente) y hasta un 50 % de respuestas (con 30 % de respuestas completas) cuando eran valoradas por los investigadores. La supervivencia libre de progresión al año fue del 58 % y la supervivencia global al año del 93 % con medianas no alcanzadas. Las tres cohortes de pacientes con seguimientos más amplios y comunicados en ASCO 2020 (7) comunicaron una tasa de respuestas del 46 % (31 % respuestas completas). Otro fármaco anti-PD1, pembrolizumab en el estudio KEYNOTE 629 (8) con 105 pacientes demostró una tasa de respuestas del 50 % en pacientes de primera línea de tratamiento y 34 % en el contexto de la segunda línea. El futuro vendrá de la mano de una mejora de la selección de pacientes a tratar, con factores predictivos de respuesta, de los tratamientos de combinación y de nuevos contextos de aproximación terapéutica como son el ámbito de la neoadyuvancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keratinocyte Carcinomas: Current Concepts and Future Research Priorities. Nagarajan P, Akgari MM, Green AC, Guhan SM, Arron ST, Proby CM, et al. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2379-91.
2. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
3. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016;43(3):390-4.
4. Straigo AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Basthol L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer* 2020;128:60-82.
5. Trodelo C, Pepper J, Wong M, Wyson A. Cisplatin and Cemtuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Dermatol Surg* 2017;43(1):40-9.
6. Migden M, Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020;21(2):294-305.
7. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Karl D, et al. Phase 2 Study of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): Longer Follow-Up. *ASCO* 2020; abstract 367.
8. Grob JJ, González-Mendoza R, Basset-Seguín N, Vomicova O, Schachter J, Joshi A, et al. Pembrolizumab for Recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: Efficacy and safety results from the phase 2 KEYNOTE-629. *ESMO*; 2019.

Secuencia y manejo óptimo del carcinoma diferenciado de tiroides

TERESA ALONSO GORDOA

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El cáncer de tiroides constituye aproximadamente el 2 % de los tumores diagnosticados en el adulto. Desde el punto de vista histológico, se diferencian tres grandes grupos que constituyen el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) desarrollado a partir de las células foliculares tiroideas (80 % papilares, 11 % foliculares, 3 % células Hürthle, entre otros), el carcinoma medular que se desarrolla a partir de las células C parafoliculares del tiroides y que constituyen en torno al 4 % y el carcinoma anaplásico que se desarrolla generalmente a partir de un acúmulo de alteraciones genéticas a partir de un CDT o *de novo* y que tan solo constituyen un 1-2 % del global de tumores tiroideos.

Aunque se considera al CDT como un tumor que por lo general presenta un excelente pronóstico, es importante tener en cuenta que no es así en todas las situaciones. Así, los estadios I y II presentan una tasa de supervivencia global a 10 años del 75-95 % y, en cambio, en los estadios III y IV es < 50-60 %.

En el CDT refractario al radioyodo metastásico con indicación de iniciar un tratamiento sistémico, desde hace unos años contamos con dos inhibidores tirosin kinasa (ITK) que han alcanzado su aprobación por las agencias regulatorias gracias al beneficio identificado en dos estudios fase III: lenvatinib y sorafenib.

El primer fármaco que demostró un beneficio en supervivencia fue sorafenib, un inhibidor multiquinasa de RET, VEGFR1-3, Flt-3, KIT y CRAF/BRAF. El estudio fase III DECISION, incluyó 417 pacientes que fueron aleatorizados para recibir sorafenib o placebo. En el momento de la progresión tumoral, por decisión del investigador, se podía ofrecer a los pacientes el cambio a sorafenib. El estudio alcanza el primer objetivo de supervivencia libre de progresión (SLP), que fue de 10,8 meses para el brazo de sorafenib 400 mg/12 horas frente

a 5,8 meses para el brazo de placebo (HR 0,59; 95 % IC 0,45-0,76, $p < 0,0001$). La tasa de respuesta fue del 12,2 % para el brazo de sorafenib frente al 0,5 % para el brazo de placebo. Los datos de supervivencia global (SG), debido al *crossover* permitido, son difíciles de alcanzar, ya que el 71 % de los pacientes aleatorizados a la rama placebo recibieron posteriormente sorafenib. Este estudio llevó a la aprobación de sorafenib en noviembre de 2013 por la Food and Drug Administration (FDA) en esta indicación. El segundo fármaco aprobado ha sido lenvatinib, un inhibidor de VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR alfa, KIT y RET. El estudio SELECT es el estudio de fase III que incluyó a 392 pacientes con un CDT refractario a radioyodo en progresión que fueron aleatorizados para recibir lenvatinib 24 mg/día ($n = 261$) o placebo ($n = 131$). Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con un agente inhibidor de VEGFR ($n = 93$). El estudio cumple con su objetivo primario de SLP, que es de 18,3 meses para el brazo de lenvatinib frente a 3,6 meses para el brazo de placebo (HR 0,21; 95 % IC 0,14-0,31; $p < 0,001$). La tasa de respuesta fue del 65 % para los pacientes tratados con lenvatinib frente al 1,5 % para la rama placebo ($p < 0,001$). Estos resultados llevaron a la aprobación del fármaco por la FDA en febrero de 2015 en esta indicación.

Recientemente, se ha realizado un gran esfuerzo de caracterización molecular del cáncer de tiroides. En particular, en el carcinoma papilar de tiroides, el 80 % de las alteraciones genéticas “driver” implican a 3 genes: BRAF, RAS (NRAS, KRAS) y RET. La identificación de estas dianas terapéuticas ha permitido el estudio de la actividad de nuevos fármacos eficaces en grupos de pacientes seleccionados. En el estudio fase I LIBRETO-001, selpercatinib demostró una tasa de respuestas objetivas (TRO) del 62 % en 26 pacientes con un car-

cinoma de tiroides y reordenamiento en RET. Por su parte, pralsetinib, demostró una TRO del 91 % en 11 pacientes con CDT y reordenamiento en RET. Además, se calcula que un 5-25 % de pacientes presentan fusiones en NTRK, por lo que tenemos datos de la actividad de entrectinib y larotrectinib en pacientes con cáncer de tiroides con una TRO en torno al 75 %. Estos hallazgos unidos a la frecuente incidencia de alteraciones en BRAF y el papel de tratamientos dirigidos frente a esta vía de señalización, hacen que la caracterización molecular en el CDT sea necesaria para que los pacientes puedan recibir un tratamiento óptimo. Las cuestiones que surgen actualmente van dirigidas al estudio genético (tipo de muestra tumoral, momento idóneo para su realización y disponibilidad en los diferentes centros) y a la optimización en la indicación del tratamiento dirigido dentro del algoritmo terapéutico del tratamiento sistémico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;26;384(9940):319-28.
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
3. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
4. Markham A. Pralsetinib: First Approval. *Drugs* 2020;80(17):1865-70.
5. Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82.
6. Hong DS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40.
7. Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, et al. BRAF Inhibitors in Thyroid Cancer: Clinical Impact, Mechanisms of Resistance and Future Perspectives. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1388.

Tres grandes retos en el tratamiento del cáncer de pulmón ALK+: control intracraneal, calidad de vida y secuenciación

ENRIC CARCERENY COSTA

Instituto Catalán de Oncología Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol, B-ARGO Group. Badalona, Barcelona

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, con 1,6 millones de fallecimientos al año. A pesar de los avances en los últimos años, la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón fallecen durante el primer año, y la supervivencia al año no llega al 18 % (1). Alrededor del 85 % de los cánceres de pulmón son de célula no pequeña, y de estos la histología más frecuente es la de adenocarcinoma. En los adenocarcinomas, múltiples alteraciones oncogénicas han sido descritas. Después de las mutaciones en EGFR (*epidermal growth factor receptor*), los reordenamientos de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) son los segundos en frecuencia, y están presentes en alrededor del 3-7 % de los carcinomas de pulmón de célula no pequeña (CPCNP).

Las metástasis cerebrales es un hallazgo frecuente en los pacientes con CPCNP, apareciendo en alrededor del 10 % de los pacientes al diagnóstico. Pero son aún más frecuentes en pacientes con reordenamientos de ALK, donde aparecen en el 20-30 % al diagnóstico, y hasta en un 70 % durante la evolución de la enfermedad, siendo el sitio más frecuente de recaída en estos pacientes (2).

Se han desarrollado tres generaciones de inhibidores tirosina quinasa (ITQ) frente a ALK que han llegado a la clínica. Crizotinib, inhibidor de primera generación, fue el primero en aplicarse en la clínica tras demostrar un beneficio frente a la quimioterapia, basada en platino y pemetrexed en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), y también con actividad intracraneal. Los inhibidores de segunda generación son ceritinib, alectinib, brigatinib y ensartinib. Y finalmente lorlatinib, inhibidor de tercera generación (3).

A pesar de su efectividad en CPCNP ALK+, todos los pacientes acaban desarrollando invariablemente resistencia al tratamiento. Los mecanismos más frecuentes de progresión son: el desarrollo de mutaciones secundarias y los mecanismos de *bypass* activando otras vías de se-

ñalización. Por lo tanto, es importante el uso adecuado de los tratamientos disponibles, y en el orden adecuado para maximizar las posibilidades de supervivencia de los pacientes ALK+ (4).

Crizotinib fue el primer fármaco en aprobarse por el resultado del estudio fase III PROFILE 1014 demostrando ser superior a la quimioterapia estándar. Los inhibidores de segunda y tercera generación demostraron efectividad en tratar a los pacientes refractarios a crizotinib. Por otro lado, alectinib y brigatinib demostraron beneficio frente a crizotinib en primera línea de tratamiento. Alectinib demostró en el estudio fase III ALEX un beneficio en SLP frente a crizotinib (5). Además, demostró un mayor control intracraneal frente a crizotinib. Brigatinib en un estudio similar, el estudio fase III ALTA-1, demostró también superioridad en términos de SLP, control intracraneal y extracraneal frente a crizotinib (6). Ceritinib ha demostrado beneficio frente a la quimioterapia, pero no se ha comparado directamente frente a crizotinib. En el año 2020, se han presentado resultados de dos fármacos más frente a crizotinib en primera línea, ensartinib con su estudio fase III eXalt3 y lorlatinib con su estudio fase III CROWN, siendo ambos superiores en SLP. En espera de los resultados definitivos de estos dos nuevos inhibidores, y que no existen comparaciones directas entre alectinib y brigatinib, ambos son alternativas válidas y superiores a crizotinib en primera línea de tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad y la calidad de vida, los distintos ITQ frente a ALK son fármacos seguros y bien tolerados, con algunos efectos adversos específicos de cada fármaco. Una revisión sistemática (7) concluyó que crizotinib se asocia a mayores efectos adversos gastrointestinales y visuales. Alectinib tiende a tener mayor toxicidad hepática y musculoesquelética. Ceritinib una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y alteraciones de laboratorio. Y brigatinib una mayor probabilidad de efectos adversos pulmonares e hipertensión.

De acuerdo con los estudios realizados en primera línea de tratamiento, alectinib y brigatinib serían las mejores opciones en primera línea, pendientes de conocer los resultados definitivos de ensartinib y lorlatinib. Habrá que tener en cuenta también, las opciones de tratamiento a la progresión, los efectos adversos y su impacto en la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEER. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Statistics Review; 1975-2016.
2. Yoshida T, Oyaa Y, Tanakaa K, Shimizua J, Horioa Y, Kurodab H, et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. *Lung Cancer* 2015;97:43-7.
3. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: The latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:32-47.
4. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33.
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
6. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, et al. Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;36:2693-701.
7. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.

Revisión del algoritmo de tratamiento en pacientes con mutaciones EGFR

ERNEST NADAL ALFORJA

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran y Reynals, IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores tirosina quinasa (TKI) de EGFR son el tratamiento estándar de 1.ª línea para los pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPNCP) avanzado con mutaciones activadoras localizadas entre el exón 18-21. Las mutaciones activadoras de EGFR están presentes hasta en un 10-15 % de los pacientes caucásicos con CPNCP y se recomienda determinar el estatus mutacional de EGFR en todos los pacientes con CPNCP no escamoso, independientemente de las características clínicas, y en los pacientes jóvenes o nunca fumadores con CPNCP escamoso (1). La progresiva incorporación de la secuenciación masiva (NGS) a la práctica clínica debe asegurar la correcta cobertura del dominio tirosina quinasa de EGFR, ya que la no detección de esta alteración genómica tendría un potencial impacto negativo en la expectativa de supervivencia (2).

Las mutaciones oncogénicas de EGFR se localizan en el dominio tirosina quinasa de EGFR y se clasifican en las siguientes categorías:

- *Comunes (80-85 %)*: deleciones del exón 19 (45 %) o mutación L858R en exón 21 (40 %) que suelen ser sensibles a TKI de EGFR.
- *No comunes (10-20 %)*: mutaciones G719X en exón 18 (3 %), S768I en exón 20 (1 %), L861Q en exón 21 (1 %) y otras menos frecuentes (E709X en exón 18; deleciones exón 18; sustitución L747P/S en exón 19; inserciones-deleciones L747_A750>P en exón 19; L774X, R776X, V786M and Q787Q en exón 20; L858M, Del21, H870R, y L861P en exón 21). Estas se caracterizan por tener una sensibilidad variable a los TKI de EGFR.
- *Inserciones del exón 20 (10-12 %)*: inserciones o duplicaciones de 3-21 pares de bases que se localizan en la posición 762 y 774 de EGFR. Estas mutaciones son resistentes a los TKI de EGFR y se asocian a peor pronóstico respecto a las mutaciones comunes.

- *Mutación T790M*: se trata de una sustitución en el exón 20 de EGFR y es el mecanismo de resistencia adquirida más frecuente que emerge durante el tratamiento con TKI de EGFR de 1.ª y 2.ª generación. Se puede detectar al diagnóstico de forma muy infrecuente y se han descrito casos de mutaciones T790M en la línea germinal.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN MUTACIONES COMUNES DE EGFR

En múltiples ensayos clínicos fase III aleatorizados en pacientes con CPNCP avanzado con mutaciones activadoras de EGFR, se estableció la superioridad de los TKI de EGFR respecto a la quimioterapia basada en platino en términos de tasa de respuesta y de supervivencia libre de progresión (SLP). Debido a la elevada tasa de cruzamiento en el momento de la progresión a la quimioterapia, en estos estudios no se consiguió demostrar un beneficio en supervivencia global (SG). Los estudios LUXLung-7 y ARCHER 1050 demostraron la superioridad de afatinib y dacomitinib respecto a gefitinib en términos de SLP. En el estudio fase II LUXLung-7 la diferencia en SLP fue modesta (HR = 0,73, IC 95 % 0,57-0,95) (3). En el estudio fase III ARCHER 1050, que excluyó pacientes con metástasis cerebrales, se alcanzó no sólo un beneficio en SLP (HR = 0,59, IC95 % 0,47-0,74), sino también en SG (HR = 0,75, IC95 % 0,59-0,95) (4). Ambos TKI se asocian a una mayor tasa de efectos adversos cutáneos y gastrointestinales grado ≥ 3 respecto a gefitinib.

Actualmente, en España disponemos de 5 TKI de EGFR aprobados como tratamiento de 1.ª línea: gefitinib y erlotinib (1.ª generación), afatinib y dacomitinib (2.ª generación) y osimertinib (3.ª generación). En este contexto, osimertinib ha pasado a ser el fármaco de elección en 1ª línea para el tratamiento de pacientes con CPNCP avanzado con mutaciones comunes de EGFR en base al

estudio FLAURA (5,6). Este ensayo fase III aleatorizado demostró la superioridad de osimertinib respecto a gefitinib o erlotinib en términos de SLP (18,9 vs. 10,2 meses; HR = 0,46, IC 95 % 0,37-0,57) y de SG (38,6 vs. 31,8 meses; HR = 0,80, IC 95 % 0,64-100). Por otra parte, osimertinib se asoció con una tasa de efectos adversos grado ≥ 3 ligeramente inferior (42 % vs. 47 %). Este estudio permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales, previamente tratadas o no, y destaca que la magnitud del beneficio en SLP fue consistente para este subgrupo de pacientes (HR = 0,47, IC 95 % 0,30-0,74).

COMBINACIÓN DE TKI EGFR CON OTROS FÁRMACOS

En el estudio NEJ009 la combinación de quimioterapia con carboplatino y pemetrexed con gefitinib vs. gefitinib demostró una mejoría significativa en la tasa de respuesta (84 % vs. 67 %), en la SLP (HR = 0,49; IC95 % 0,39-0,62) y en la SG (HR = 0,72, IC95 % 0,55-0,95) (7). En la misma línea, un ensayo fase III desarrollado en la India confirmó que esta combinación de quimioterapia más gefitinib se asocia a un beneficio en SLP (HR = 0,51, IC95 % 0,39-0,66) y en SG (HR = 0,45, IC 95 % 0,31-0,65) (8). Sin embargo, esta estrategia tiene poca relevancia práctica porque el brazo control quedó superado con la incorporación de osimertinib a la 1.^a línea y porque la combinación de quimioterapia con gefitinib se asocia a un aumento significativo de los efectos adversos grado ≥ 3 . Se está investigando la combinación de quimioterapia con osimertinib en el ensayo FLAURA2.

Otros estudios han evaluado la combinación de fármacos antiangiogénicos con TKI de EGFR. En diversos estudios la combinación de bevacizumab con erlotinib ha demostrado una mejoría significativa en la SLP que no se ha traducido en aumento de la SG (9). En el estudio RELAY, que excluyó pacientes con metástasis cerebrales, la combinación de ramucirumab (un anticuerpo anti-VEGFR2) con erlotinib se asoció a una mejoría en la SLP (HR = 0,59, IC 95 % 0,46-0,76) y aún está inmaduro para SG (10). En este estudio la mediana de SLP para los pacientes con mutación L858R fue de 19,4 meses con ramucirumab + erlotinib en comparación con 11,2 meses con placebo + erlotinib.

RESISTENCIA A LA 1.^a LÍNEA DE TKI EGFR

En caso de progresión radiológica con beneficio clínico, se puede mantener el EGFR-TKI mientras se considera la siguiente línea de tratamiento, se valora la opción de ensayos clínicos disponibles o se realiza un estudio molecular para caracterizar el mecanismo de resistencia al tratamiento.

En caso de oligoprogresión a EGFR-TKI, los pacientes pueden continuar con el TKI y recibir tratamiento local de la lesión en progresión. Actualmente un ensayo aleatorizado, HALT (NCT03256981), está evaluando esta estrategia.

En caso de progresión a un TKI de 1.^a o 2.^a generación se debe determinar siempre la presencia de la mutación de resistencia T790M en plasma mediante una biopsia líquida. En caso de ser negativa, se deberá plantear una rebiopsia de alguna lesión en progresión cuando sea factible. Los pacientes en los que se detecte la mutación T790M serán candidatos a una 2.^a línea con osimertinib, independientemente de donde se detecte. En pacientes en los que no se detecte la mutación T790M o que progresen a 1.^a línea con osimertinib, el tratamiento estándar sería la quimioterapia basada en platino. Los TKI de EGFR deben ser suspendidos en este contexto clínico.

La combinación de atezolizumab con bevacizumab y carboplatino-taxol podría ser una opción de tratamiento sistémico en este contexto, ya que los pacientes con mutación de EGFR que progresaron a TKI fueron incluidos en este estudio. Los pacientes con alteración en EGFR/ALK alcanzaron una mayor SLP con atezolizumab + bevacizumab + quimioterapia que con bevacizumab + quimioterapia (HR = 0,59, IC95 % 0,37-0,94) y una tendencia a una mayor SG (HR = 0,54, IC95 % 0,29-1,03) (11) (Fig. 1).

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN MUTACIONES NO COMUNES DE EGFR

Las mutaciones no comunes de EGFR son muy heterogéneas y son infrecuentes. Esto complica la realización de ensayos clínicos fase III que comparen diferentes TKI de EGFR entre ellos o con quimioterapia. No se ha definido todavía el tratamiento óptimo para los pacientes que albergan estas alteraciones. Afatinib es el tratamiento más utilizado en este contexto, ya que es el único TKI aprobado en pacientes con mutaciones no comunes en base a los resultados del subanálisis de 36 pacientes incluidos en los ensayos LUX-lung 2, 3 y 6 (12).

En un ensayo fase II no aleatorizado realizado en Corea, osimertinib se evaluó como tratamiento en 37 pacientes con mutaciones de EGFR no comunes y demostró una tasa de respuesta del 50 % y una mediana de SLP de 8,2 meses (13). En el caso de que las mutaciones no comunes coexistan con la mutación T790M, el tratamiento de elección sería osimertinib que está indicado para el tratamiento de los pacientes que presentan esta variante *de novo*.

Algunas bases de datos como pueden ser útiles en este contexto en el que los datos prospectivos son limitados (www.uncommonEGFRmutations.com; www.mycancer-genome.org).

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN INSERCCIONES DEL EXÓN 20 DE EGFR

Los TKI de EGFR disponibles en nuestro medio no son eficaces en pacientes con inserciones del exón 20 y la quimioterapia basada en platino ha sido considerada el tratamiento estándar durante los últimos años.

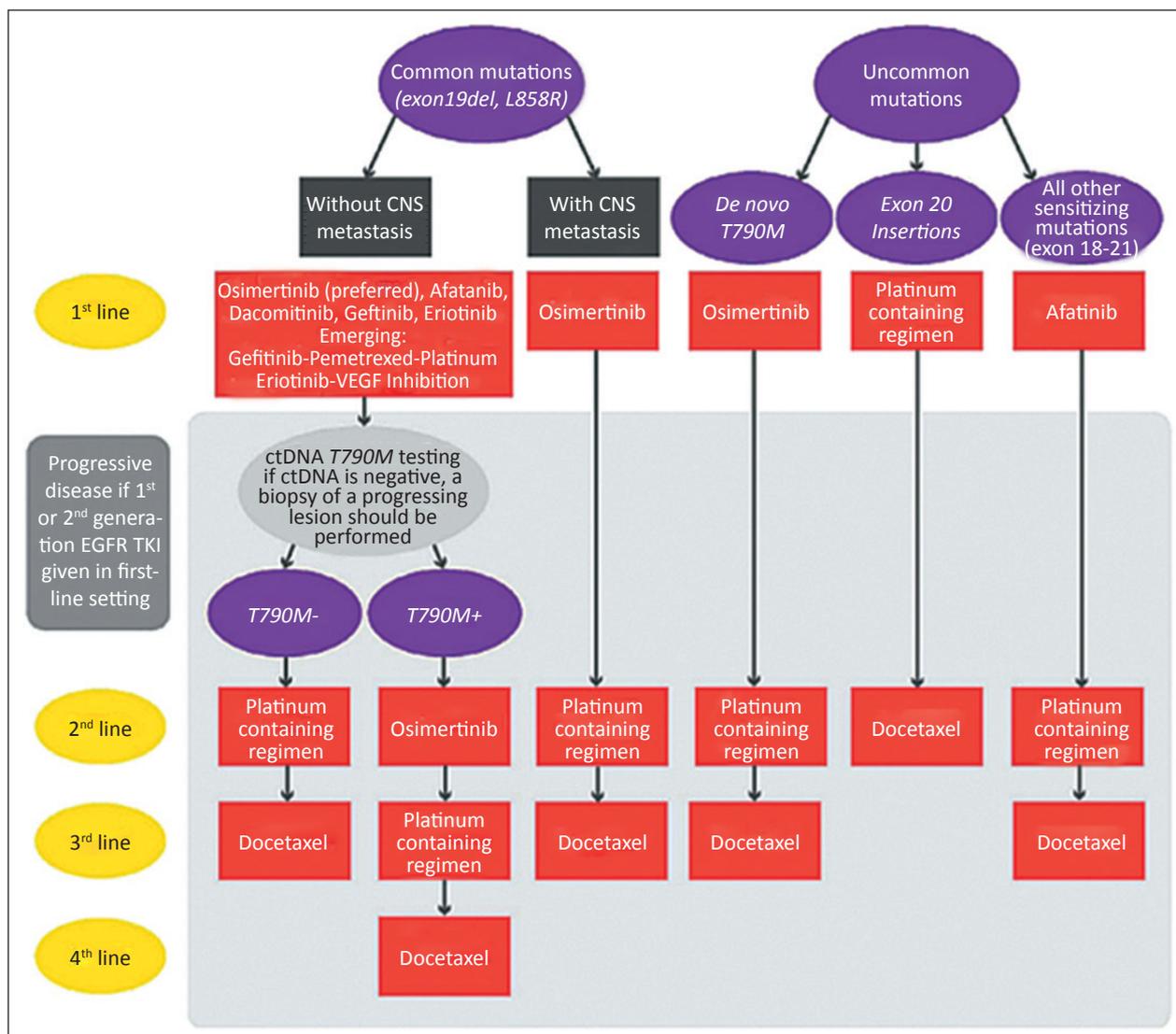


Fig. 1. Algoritmo para el tratamiento sistémico de pacientes con CPCNP avanzado con mutación de EGFR. Adaptado de Melosky et al. *Curr Oncol* 2020.

Osimertinib has been evaluated in patients with these alterations with efficacy results that are not consistent (14). During the last few years, new EGFR inhibitors have been developed, such as pozoitinib or mobocertinib, with promising results, especially for mobocertinib, which has received the designation of innovative therapy by the FDA. In the phase I/II study, mobocertinib achieved a response rate of 43% and a median OS of 7.3 months, and 40% of patients presented toxicity grade ≥ 3 (15). Another compound that has positioned itself in this context is amivantamab, an antibody directed against EGFR and MET, which in a cohort of 39 patients with exon 20 insertion of EGFR achieved a response rate of 36% and a median OS of 8.3 months with a toxicity grade ≥ 3 of 36% (16).

BIBLIOGRAFÍA

- Garrido P, et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020. DOI: 10.1007/s12094-019-02218-4
- Kris MG, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
- Park K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577-896.
- Mok TS, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018;78:7994. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.7994
- Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.

6. Ramalingam SS, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
7. Hosomi Y, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.01488
8. Noronha V, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. in *J Clin Oncol* 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.01154
9. Maemondo M, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol* 2020. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9506
10. Nakagawa K, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1655-69.
11. Reck M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0
12. Yang JC-H, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16:830-8.
13. Cho JH, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-Lu15-09). *J Clin Oncol* 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.00931
14. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, Besse B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treatment Reviews* 2020. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102105
15. Janne PA, et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2019. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9007
16. Yun J, Lee S-H, Kim S-Y, Jeong S-Y, Kim J-H, K-H Pyo, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9512

Avanzando en la medicina personalizada para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico

NOEMI REGUART ARANSAY

Hospital Clínic. Barcelona

La medicina personalizada ha supuesto un importante avance en el ámbito de la salud y ha tenido un gran impacto en la oncología, especialmente en el cáncer de pulmón.

La personalización en el tratamiento del cáncer nos permite individualizar el tratamiento óptimo en base a las características individuales genéticas de cada tumor. Para ello es necesario entender la biología subyacente de cada enfermedad, identificar los *drivers* moleculares potencialmente tratables y ofrecer los tratamientos más eficaces en cada contexto.

Tradicionalmente el cáncer de pulmón se ha clasificado como una sola enfermedad, así los tratamientos sistémicos han venido determinados por el órgano origen del tumor. Los recientes avances en el conocimiento biológico de las alteraciones genéticas subyacente de cada tumor, la incorporación de la secuenciación genómica en el ámbito sanitario, el desarrollo de terapias dirigidas específicas para cada una de dichas alteraciones y el beneficio clínico demostrado sobre el tratamiento sistémico con quimioterapia ha cambiado radicalmente el escenario del algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón metastásico.

En cáncer de pulmón existen numerosos *drivers* moleculares de adicción oncogénica, potentes biomarcadores predictivos y excelentes dianas terapéuticas. Es por eso que, en la actualidad, el cribado molecular al diagnóstico de la enfermedad avanzada es un requisito esencial y recomendado por múltiples guías (1). Entre los genes recomendados *ALK*, *ROS*, *EGFR* y *BRAF*, alteraciones moleculares para las cuales en la actualidad disponemos de aprobación de múltiples terapias dirigidas.

No obstante, durante los últimos años hemos evidenciado una gran explosión en el *pipeline* terapéutico en lo que refiere al tratamiento dirigido personalizado en cáncer de pulmón.

Algunos de estos oncogenes como las fusiones del gen *NTRK* y *RET* se han identificado no solo en cáncer de pulmón, sino en una amplia variedad de tumores

sólidos como los tumores infantiles, cáncer de mama, colorrectal, colangiocarcinoma, sarcoma o tiroides entre muchos otros (2,3). El desarrollo de terapias dirigidas específicas para estas alteraciones genéticas y su beneficio demostrado en múltiples estudios tipo *basket* (cesta) en pacientes independientemente del origen del tumor, han establecido un nuevo concepto de medicina personalizada, la *terapia tumor agnóstica*, en la que la indicación del tratamiento se establece en función del perfil molecular (*gen tumor agnóstico*) independientemente de la diferente localización del tumor primario. Los inhibidores de *NTRK* (larotrectinib) han supuesto la primera aprobación tumor-agnóstica en el marco de la Unión Europea y abre la puerta a muchas otras muchas posibilidades.

En base al evidente éxito del tratamiento personalizado en cáncer de pulmón seguimos avanzando para poder incorporar, en breve, otros nuevos tratamientos dirigidos más específicos del cáncer de pulmón, pero con resultados igualmente muy prometedores en otros targets moleculares como *METex14*, *HER2*, *KRAS G12C* y *inserciones del exón 20 EGFR*.

El futuro del tratamiento del cáncer de pulmón avanzado es ya un presente en el que debemos adaptarnos para poder dar respuesta a estas nuevas necesidades diagnóstico-tecnológico-terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Originally published in Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275
2. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. January 14, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.021
3. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Ann Oncol 2019;30(9):1417-27. DOI: 10.1093/annonc/mdz204

Alteraciones MET en CPCNP: perspectiva clínica y terapéutica

ENRIQUETA FELIP FONT

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El gen MET está localizado en el cromosoma humano 7 (7q31). MET es un receptor tirosín-kinasa y la activación alterada de dicho receptor tirosín-kinasa está implicada en el desarrollo de tumores sólidos. La activación de MET induce proliferación celular, movilización e invasión celular. El ligando de MET es HGF (*hepatocyte growth factor*). Se han descrito distintos mecanismos de activación de MET, entre los que se incluyen la amplificación de MET y la adquisición de mutaciones activadoras de MET exón 14 *skipping* (MET exón 14). Las mutaciones de MET exón 14 parecen ser claros conductores oncogénicos. La evidencia actual sugiere que los tumores que tienen dichas alteraciones de MET pueden ser sensibles a inhibidores tirosín-kinasa de MET.

En pacientes con CPCNP las mutaciones de MET exón 14 se observan en aproximadamente el 3 % de los pacientes y las amplificaciones de MET en 1-3 % de los pacientes.

Se han analizado diferentes fármacos en pacientes con CPCNP y alteraciones de MET, sobre todo en mutaciones de MET exón 14, entre los que destacaría:

- La actividad de crizotinib se analizó en 69 pacientes con CPCNP avanzado y mutación de MET exón 14, observándose un 32 % de respuestas radiológicas, una mediana de duración de respuesta de 9,1 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,3 meses.
- Un estudio fase II con múltiples cohortes evaluó capmatinib en 364 pacientes con alteraciones de MET. En los pacientes con mutación de MET exón 14, la respuesta fue del 41 % si habían recibido tratamiento previo y 68 % en aquellos pacientes tratados en primera línea con una mediana de duración de respuesta de 9,7 meses y 12,6 meses, respectivamente. En pacientes con amplificación de MET la respuesta radiológica fue del 29 % en los pacientes previamente tratados y del 40 % en pacientes sin tratamiento previo.

- Sobre un total de 99 pacientes con CPCNP avanzado con mutación de MET exón 14 que recibieron tepotinib y de los que se tenía un seguimiento suficiente, la respuesta radiológica se observó en el 46 % de los pacientes con una mediana de duración de respuesta de 11,1 meses. En este estudio se incluyeron pacientes con mutación de MET exón 14 determinada tanto en biopsia tumoral como en biopsia líquida.

En pacientes con mutación de EGFR y tratamiento previo con inhibidores tirosín-kinasa de EGFR uno de los mecanismos de resistencia observados es la amplificación de MET. En pacientes que progresan a osimertinib el mecanismo de resistencia más frecuente es la amplificación de MET. Algunos estudios analizan inhibidores de MET en pacientes con mutaciones de EGFR a la progresión a inhibidores tirosín-kinasa de EGFR:

- Pacientes con mutación de EGFR que habían progresado a un inhibidor tirosín-kinasa de EGFR y presentaban amplificación de MET recibieron la combinación de osimertinib/savolitinib. En pacientes que no habían recibido previamente un inhibidor de tirosín-kinasa de tercera generación y que tenían la T790M negativa la respuesta a la combinación de osimertinib/savolitinib fue del 64 %.
- El estudio CHRYSALIS evaluó la combinación de amivantanab (anticuerpo humano bispecifico que bloquea EGFR y MET con lazertinib (inhibidor tirosín-kinasa de EGFR de tercera generación) en pacientes con cáncer de pulmón avanzado y mutación de EGFR que habían progresado a inhibidores tirosín-kinasa de EGFR, consiguiendo un 36 % de respuestas.

En resumen, en pacientes con CPCNP avanzado y alteraciones de MET, especialmente en presencia de MET exón 14, los inhibidores tirosín-kinasa de MET consiguen un porcentaje de respuestas relevante. Un reto im-

portante es la disponibilidad de la determinación de MET tanto en biopsia del tumor como en biopsia líquida. En pacientes con mutación de EGFR que progresan a osimertinib, los resultados de la combinación de inhibidores de EGFR con inhibidores de MET son prometedores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Salgia R, Sattler M, Scheele J, Stroh C, Felip E. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. *Cancer Treat Rev* 2020;87:102022. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102022
2. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26(1):47-51. DOI: 10.1038/s41591-019-0716-8
3. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al.; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(10):944-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2002787
4. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020;383(10):931-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407
5. Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, Cho BC, Yu H, Kim SW, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21(3):373-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30785-5
6. Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim SW, Spira A, Haura EB, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC. *ESMO* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.157.

¿Podemos hablar de curación en los pacientes con CP sIII irresecables?

REYES BERNABÉ CARO

Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla

El abordaje del estadio III irresecable de cáncer de pulmón no es fácil al tratarse de un grupo de entidades heterogéneas donde incluimos adenopatías contralaterales, todos los tumores T4 por invasión de estructuras vecinas irresecables y todos aquellos estadio IIIA inoperables. El hecho de que estos estadios estén agrupados es fundamentalmente debido a que la SG a 5 años de este subgrupo de pacientes siempre ha sido muy limitada y el fallecimiento de estos pacientes se ha debido, en general, a una falta de control de la enfermedad a distancia más que a recidivas locales.

En el tratamiento de estos estadios irresecables, que suponen aproximadamente el 15-20 % de los diagnósticos de carcinoma de pulmón, perdemos una de las armas clásicas contra el CPNM, la cirugía, por lo que una vez descartada la cirugía disponíamos solo la quimioterapia y la radioterapia. En estos últimos años la incorporación al escenario de un nuevo actor, la inmunoterapia, ha cambiado el pronóstico y supervivencia de estos pacientes.

Actualmente el tratamiento del estadio III irresecable debe abordarse con QT + RT concomitante en pacientes con PS:0-1 y con QT + RT secuencial en PS:2. La inclusión del tratamiento de inmunoterapia de mantenimiento con durvalumab en aquellos pacientes que no hayan progresado a la QT + RT concomitante durante un año ha añadido una clara mejora en la supervivencia en este estadio de pacientes.

La recomendación del uso de la QT + RT se encuentra avalada por varios estudios y metaanálisis. Los resultados comparativos de la eficacia de tratamiento concomitante vs. secuencial en términos de SG se estableció a favor de la concomitancia con una HR del 0,84, es decir, un descenso global de la probabilidad de fallecer de 16 %. Los dos esquemas más utilizados han sido cisplatino y etopósido y taxol más carboplatino semanal sin existir diferencias en SG ni en SLP entre ellos y obteniéndose una mediana de supervivencia aproximada de 23 y 20,7 meses respectivamente. Otros esquemas

utilizados en combinación son platino vinorelbina o platino-pemetrexed con resultados similares. Esta mediana de SG entre 23-25 meses ha sido el límite a superar para los tratamientos de los pacientes en estadio III irresecable durante años.

Hasta la publicación de los primeros resultados del estudio PACIFIC en ESMO 2017 ningún tratamiento de mantenimiento había demostrado una mejora en supervivencia en pacientes con estadio III tras las QT + RT. La administración de durvalumab tras el tratamiento de QT+RT concomitante en pacientes PDL1 positivos se considera actualmente el tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes.

En la última actualización del estudio PACIFIC en ESMO 2020, el 49,6 % de los pacientes en la rama de mantenimiento con durvalumab tras recibir QT + RT se encontraban vivos y el 35,3 % de los pacientes no tenían progresión de la enfermedad mientras que en la rama de placebo el número de pacientes vivos a los 48 meses fue del 36,3 % y solo un 19,5 % de pacientes no presentaban progresión de la enfermedad.

Es verdad que actualmente es demasiado optimista hablar de curación en los estadios III del CPNM pero si hay un gran avance entre el 15 % de los pacientes vivos a los 5 años con los tratamientos de QT + RT concomitante y el 49,6 % de los pacientes que tras QT + RT reciben inmunoterapia de mantenimiento. Quedan muchas dudas por aclarar. ¿cuáles son los grupos más beneficiados? ¿Qué ocurre con los pacientes PDL1 negativos? ¿Podemos extrapolar estos resultados a pacientes que reciben tratamiento con QT + RT secuencial? ¿Sería útil el mantenimiento con durvalumab si los pacientes solo reciben RT? (Fig. 1).

Estas preguntas y otras serán contestadas en breve por los ensayos clínicos que actualmente se encuentran en desarrollo y que nos acercarán a un mayor grupo de pacientes que puedan beneficiarse de la triple combinación de tratamiento entre quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.

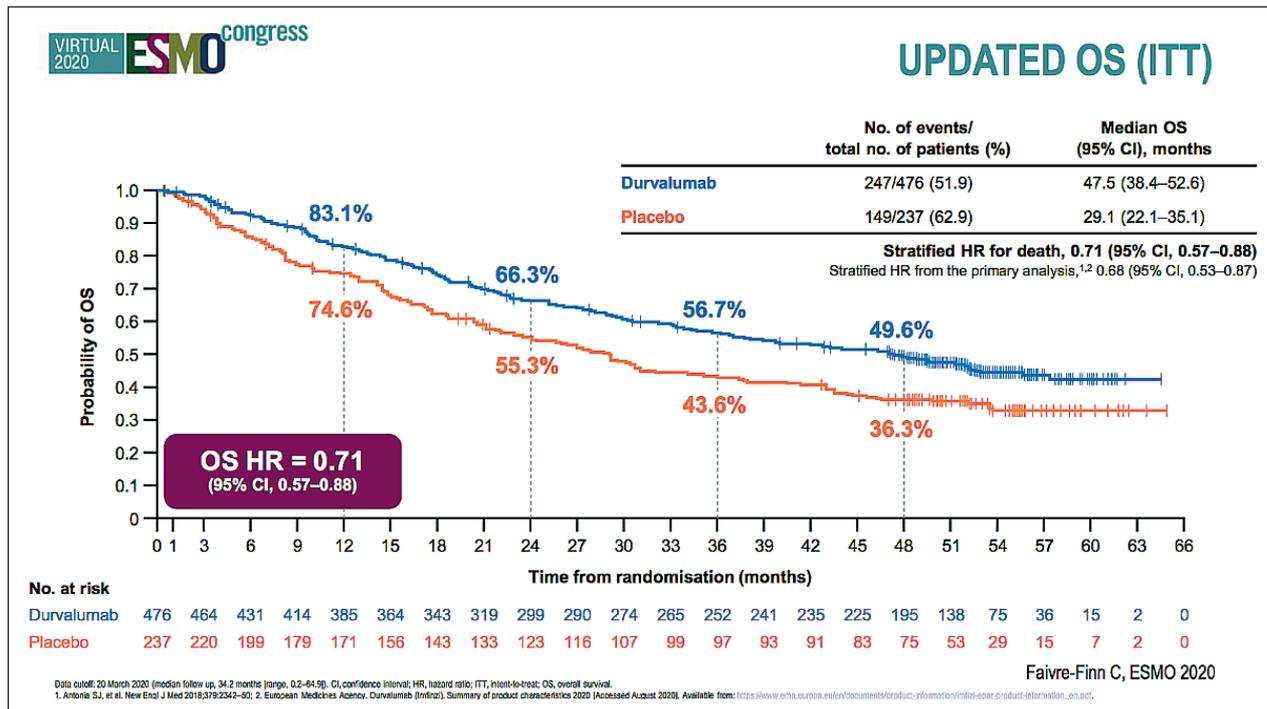


Fig. 1.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015;33:567-74.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29
- Baldini E, Tibaldi C, Delli Paoli et al. Chemo-radiotherapy integration in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: a review. *Clinical and Translational Oncology* 2020. DOI: 10.1007/s12094-020-02326-6
- Li S, Chu X, Ye L, et al. A narrative review of synergistic drug administration in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: current landscape and future prospects in the era of immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(5):2082-96.
- Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19:133-50.

Avanzando con durvalumab en la supervivencia en primera línea en CPM-EE, una nueva experiencia de tratamiento

DOLORES ISLA CASADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

El cáncer microcítico de pulmón (CMP) supone un 15 % de todos los cánceres, diagnosticándose solo un tercio como enfermedad limitada. De momento su pronóstico sigue siendo pobre con una supervivencia a 5 años de solo el 5-7 %, sin haberse visto este tumor todavía impactado de forma significativa por la revolución de la oncología de precisión. Es por tanto necesario explorar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra nuevos biomarcadores.

Fruto de la investigación y mejor comprensión de la biología de este tumor se han definido unos subtipos moleculares los cuales se relacionan con reguladores transcripcionales clave y posiblemente con diferente vulnerabilidad a las distintas terapias, pendiente de su demostración.

Pero los grandes avances en los últimos años en CMP han venido de la mano de dos estrategias terapéuticas: terapias dirigidas y, sobre todo, inmunoterapia.

En cuanto a la inmunoterapia, se están llevando a cabo ensayos clínicos en CMP con inhibidores de los controles inmunes anti-PD1/PDL1 y anti-CTLA4. En 1.ª línea de tratamiento del CMP con enfermedad diseminada ya disponemos de resultados positivos para los ensayos fase III IMPOWER 133 y CASPIAN mejorando significativamente la supervivencia del clásico esquema de platino + etopósido al asociar atezolizumab y durvalumab, respectivamente.

En el *ensayo CASPIAN* era posible elegir el tipo de platino a administrar, en el brazo control el número de ciclos podía ser de hasta 6, se podían incluir pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas no tratadas (representaron el 89 % de los pacientes con metástasis cerebrales). Se consigue un beneficio significativo en su objetivo primero de supervivencia global (HR = 0,75), independientemente de afectación cerebral o no, de su nivel de expresión de PDL1 y de la carga tumoral mutacional (TMB). También se consigue beneficio signifi-

cativo en supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas y calidad de vida, con un 20 % de efectos adversos inmunorrelacionados, sin aparecer ningún anticuerpo antifármaco durante el tratamiento. De este modo esta combinación de quimioterapia con durvalumab se convierte en el tratamiento estándar en 1.ª línea de CMP con enfermedad diseminada.

En España se ha puesto en marcha un estudio de la vida real, el *estudio CANTÁBRICO*, estudio fase IIIB de un solo brazo, prospectivo y multicéntrico (33 hospitales) administrándose en un máximo de 85 pacientes la combinación de platino + etopósido + durvalumab como inducción y después mantenimiento con durvalumab en 1.ª línea de CMP con enfermedad diseminada, con el objetivo primero de valorar la seguridad del tratamiento en nuestro ámbito. En este estudio se permite administrar hasta 6 ciclos de tratamiento de la combinación de quimioterapia + durvalumab como inducción, incluir pacientes con PS ECOG 2 (máximo del 30 % de toda la población), administrar RT holocraneal profiláctica al final del tratamiento de inducción a criterio del investigador, así como realizar un interesante estudio correlativo de biomarcadores en sangre y tumor.

Otras estrategias que se encuentran en investigación consideran combinaciones de inhibidores de los controles inmunes con diferentes tipos de terapias dirigidas (inhibidores de PARP, de AURKB, antiangiogénicos...), o con otros agentes inmunomoduladores.

En cuanto a los biomarcadores de eficacia, la expresión de PDL1 es menos frecuente en CMP respecto de carcinoma no microcítico de pulmón sin una clara correlación con el beneficio clínico, tampoco para TMB (la cual es alta en CMP); ambos no son biomarcadores predictivos para el tratamiento de quimioterapia + durvalumab en 1.ª línea de CPM con enfermedad diseminada. De momento no disponemos de más información relevante en relación con biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dómine M, Morán T, Isla D, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Trans Oncol* 2020;22:245-55.
2. Goldman J, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum – etoposide versus platinum – etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8
3. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum – etoposide versus platinum – etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39.
5. Poirier J, George J, Taofeek K, et al. New approaches to small cell lung cancer therapy: from the laboratory to the clinic. *J Thorac Oncol* 2020;15:520-40.

Redefiniendo la supervivencia global con inmunoterapia en primera línea en cáncer de cabeza y cuello

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en el contexto recurrente o metastásico (R/M) tiene mal pronóstico. Hasta hace poco, el régimen EXTREME había sido el tratamiento estándar para los pacientes considerados sensibles al platino con una mediana de supervivencia de 10,1 meses y una supervivencia a 4 años por debajo del 10 % (1). Para los pacientes tratados previamente con platino, las opciones eran pocas (típicamente: taxanos, metotrexato o cetuximab) con una tasa de respuesta que varía entre el 3 % y el 13 % y una mediana de supervivencia inferior a 6 meses (2). Los HNSCC se caracterizan frecuentemente por un perfil tumoral inflamatorio con infiltración linfocítica y una fuerte expresión de PDL1 tanto en células tumorales como en el microambiente (TME) (3). En tales tumores, los linfocitos, particularmente los T colaboradores, inducen la secreción de interferón gamma que estimula la expresión de PDL1 en las células del TME protegiendo así a las células tumorales de la acción de las células T citotóxicas. Los inhibidores de los puntos de control inmunológico (ICI) han cambiado el pronóstico de varios tumores sólidos metastásicos. Dado su perfil inflamatorio y alta carga mutacional, el HNSCC es un buen candidato para los tratamientos con ICI.

En primer lugar, se demostró eficacia con pembrolizumab en el estudio fase Ib Keynote-012 (4). Luego, el estudio fase III Checkmate-141 validó la eficacia de nivolumab en pacientes resistentes al platino (5). Finalmente, la conquista de primera línea se adquiere desde los resultados finales del estudio fase III Keynote-048 (KN-048) que demostró la superioridad de pembrolizumab frente a EXTREME en pacientes con CPS > 1, y con la adición de platino y 5-FU en todos los pacientes (6). En la población con intención de tratar (ITT), pembrolizumab no es inferior a EXTREME con una mediana de supervivencia de 11,5 meses frente a 10,7 meses. Sin embargo, para los pacientes con CPS > 1 y CPS > 20, la

supervivencia global aumenta significativamente en el brazo de pembrolizumab con medianas de 12,3 y 14,8 meses frente a 10,3 y 10,7 meses respectivamente. La supervivencia a 2 años alcanza el 35,3 % para los pacientes con CPS > 20 en el grupo de pembrolizumab frente al 19,1 % en el grupo EXTREME. La tasa de respuesta a pembrolizumab sigue siendo moderada al 16,9 % (comparable a la TRO de los pacientes resistentes al platino) frente al 36 % para el grupo EXTREME; sin embargo, las respuestas logradas en el grupo de pembrolizumab son muy duraderas con una duración mediana de 22,6 meses mientras que la duración mediana de las respuestas inducidas por quimioterapia más cetuximab es de 4,5 meses. Por el contrario, la tasa de progresión de la enfermedad es alta, del 40,5 % con pembrolizumab frente al 12,3 % en el brazo EXTREME, lo que explica el perfil peculiar de las curvas de SLP e impacta en el perfil de supervivencia (exceso de muertes tempranas en el brazo de pembrolizumab); la curva está por debajo de la curva de quimioterapia durante los primeros ocho meses, momento en el que la cruza para permanecer constantemente por encima. Los datos de supervivencia relacionados con los subgrupos de pacientes CPS < 1 y CPS en el rango 1-19 se publicaron en el informe de la EMA (7): hay actividad clínica de pembrolizumab para pacientes en el rango de CPS 1-19 con una TRO del 14,5 %, una mediana de supervivencia de 10,8 meses y una curva de supervivencia prácticamente idéntica a la curva de EXTREME, los factores a favor de un tratamiento con pembrolizumab son entonces un perfil de toxicidad favorable y respuestas de larga duración. Por el contrario, la actividad de pembrolizumab para pacientes con CPS < 1 parece ser débil con una tasa de respuesta del 4,5 % y una supervivencia mediana de 7,9 meses.

La combinación de pembrolizumab con platino/5-FU (P + C) induce una mejora significativa de supervivencia global con una mediana de 13,0 meses frente a 10,7 meses

en el grupo por ITT. La gran ventaja de agregar quimioterapia a la inmunoterapia es un aumento de la tasa de respuesta al 35,6 % y una disminución de la tasa de progresión de la enfermedad al 17,1 %, lo que es particularmente importante para los pacientes que necesitan una respuesta terapéutica urgente. El exceso de muertes tempranas en la parte inicial de la curva de supervivencia con pembrolizumab se elimina en el brazo de P + C y que después de 8 meses la curva P + C supera marcadamente a la curva de EXTREME. Sin embargo, la combinación P + C no parece ser sinérgica, como lo demuestra la tasa de respuesta (36,3 % en el grupo EXTREME) y una duración de la respuesta muy disminuida (mediana de 6,7 meses) en comparación con pembrolizumab solo (mediana de 22,6 meses).

Lo más importante del ensayo KN-048 se ha comunicado en el reciente congreso ESMO 2020 (8). La supervivencia global a 4 años para los pacientes que expresan PDL1 (CPS > 1 y CPS > 20) se incrementa de 3 a 5 veces en los que reciben pembrolizumab (Tabla I). Además, entre el 30 y el 40 % de los respondedores a pembrolizumab y el 20 % de los respondedores a P + C mantienen la respuesta 4 años después sin necesidad de tratamiento posterior. La mejora de estos resultados debe venir de la mano de la consecución de una mayor tasa de respuestas objetivas (combinando diferentes estrategias de immuno-

terapia o asociando terapias antidiaria) y mejorando la selección de pacientes a través de la investigación traslacional en nuevos marcadores predictivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the EXTREME trial. ASCO Annual Meeting 2014;abstract 6021.
2. Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-94.
3. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3293-304.
4. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119:153-9.
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
6. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-28.
7. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report, Keytruda, October 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Greil R, Rischin A, Harrington K, et al. Long-Term outcomes from KEYNOTE-048: pembrolizumab alone or with chemotherapy versus EXTREME as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. ESMO; 2020.

TABLA I.

SUPERVIVENCIA GLOBAL A 4 AÑOS EN PACIENTES
CON EXPRESIÓN DE PDL1 (KN-048)

	<i>Pembro</i>	<i>EXTREME</i>	<i>P+C</i>	<i>EXTREME</i>
CPS > 1	16,7 %	5,9 %	21,8 %	4,1 %
CPS > 20	21,6 %	8 %	28,6 %	6,6 %

¿Qué cambio de paradigma han supuesto los anti-PD1 en el abordaje del melanoma avanzado?

TERESA PUÉRTOLAS HERNÁNDEZ

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Desde hace muchos años se conoce la relación existente entre el melanoma y el sistema inmunitario, lo que unido a los pobres resultados que ofrece la quimioterapia (QT) en este tumor, propició que la inmunoterapia fuera uno de los pilares del tratamiento en estos pacientes. Uno de los primeros inmunoterápicos usados en el melanoma metastásico fue el interferón, que arrojó un porcentaje de respuestas en torno al 10-15 % en los ensayos fase I y II. También se utilizó la interleukina-2 intravenosa, con un 5-27 % de respuestas (un 4 % respuestas completas), pero con unos efectos adversos importantes que obligaban a administrar el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, un 10-15 % de los pacientes que alcanzaban una buena respuesta se mantenían libres de progresión durante 10-15 años.

Durante muchos años estos fueron los únicos inmunoterápicos aprobados para el tratamiento del melanoma metastásico, hasta que en el año 2011 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el ipilimumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que inhibe CTLA-4, favoreciendo que los linfocitos T permanezcan activados durante más tiempo. El ensayo fase III CA184024, que comparó el tratamiento con dacarbacina frente a dacarbacina más ipilimumab arrojó un mayor porcentaje de respuestas en el grupo tratado con ipilimumab más dacarbacina (15,2 %) que el tratado con QT (10 %), aunque la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar en ambos grupos. Además, hasta el 18,2 % de los pacientes tratados con ipilimumab más dacarbacina permanecían vivos a los 5 años, frente al 8,8 % de los tratados con QT.

Posteriormente aparecieron los anti-PD1, nivolumab y pembrolizumab, anticuerpos monoclonales que actúan sobre el receptor de membrana PD1, impidiendo que se una a sus ligandos (PDL1 y PDL2), lo que permite que el linfocito T permanezca activado durante más tiempo. Ambos fármacos han mostrado ser superiores al ipilimumab, con mayor porcentaje de respuestas (en torno al

30 %), mayor SLP y mayor supervivencia global (SG). Así, en el estudio Keynote-006, en el que se comparaban dos dosis de pembrolizumab frente a ipilimumab, la SLP para pembrolizumab fue de 8,4 meses y para ipilimumab 3,4 meses (HR 0,57; $p = 0,00000$) y la mediana de SG fue de 32,7 meses para el grupo tratado con pembrolizumab frente a 15,9 meses para los pacientes tratados con ipilimumab. Sin embargo, lo más llamativo, y lo que sin duda supuso un paradigma en lo referente al tratamiento del melanoma metastásico, fue que el 38,7 % de los pacientes tratados con el anti-PD1 permanecían vivos a los 5 años frente al 31 % de los tratados con ipilimumab.

Cuando combinamos el anti-CTLA-4 con el anti-PD1 la SG a 3 años de ipilimumab más nivolumab fue del 58 %, según los datos del ensayo fase III CA209-067, y a 5 años el 52 % de los pacientes continuaban vivos. En este mismo ensayo ocurría lo mismo con el nivolumab: el 52 % permanecían vivos a los 3 años, siendo el 44 % los que permanecían vivos a los 5 años. De esta forma, los nuevos inmunoterápicos han establecido un nuevo paradigma: no solo han aumentado la supervivencia, sino que hablamos de largos supervivientes, aquellos pacientes que permanecen vivos a los 3 años y que es muy probable que permanezcan vivos a los 5 años.

Otro aspecto importante a tener en cuenta con el uso de los anti-PD1 es lo referente a la duración del tratamiento y la posibilidad de retratar con un anti-PD1 a estos pacientes a la progresión. Así, se han comunicado los datos de los 103 pacientes (18,5 %) incluidos en el ensayo clínico Keynote-006, que suspendieron el tratamiento a los 2 años sin haber progresado. Con una mediana de seguimiento de 42,9 meses desde la finalización del tratamiento (IC 95 %, 39,9-46,3), la mediana de duración de respuesta no se había alcanzado y la SG a los 36 meses tras la finalización del tratamiento fue del 100 % para los pacientes que habían alcanzado respuesta completa (RC), del 94,8 % para los que finalizaron en respuesta

parcial (RP) y del 66,7 % para los que hicieron estabilización de la enfermedad (EE) como mejor respuesta. Además se han presentado en ASCO del pasado año los datos de 15 pacientes que progresaron tras finalizar el tratamiento y se retrataron con pembrolizumab (6 RC, 6 RP y 3 EE con el primer tratamiento), con un tiempo medio desde el final del primer tratamiento hasta el inicio del retratamiento de 24,5 meses. La mediana de duración del retratamiento fue de 8,3 meses y se obtuvieron 3 RC, 5 RP, 3 EE y 2 progresiones. Estos datos nos abren dos nuevos paradigmas en el tratamiento con la inmunoterapia: el primero de ellos el hecho de parar el anti-PD1 en aquellos pacientes que han obtenido una RC tras 2 años de tratamiento, puesto que a los 3 años van a continuar vivos sin tratamiento. El segundo paradigma es la posibilidad de retratar a estos pacientes si recaen de nuevo con un anti-PD1, ya que las posibilidades de que vuelvan a responder son altas.

Como conclusión podemos decir que los anti-PD1 en el tratamiento del melanoma metastásico han supuesto un nuevo paradigma ya que son capaces de aumentar la SG y que esta se mantenga a lo largo del tiempo. Además, aunque suspendamos el tratamiento la respuesta se mantiene en el tiempo, por lo que podemos tener los pacientes durante largos periodos sin tratamiento y en

respuesta. A la recaída muchos de ellos se pueden beneficiar de un retratamiento con un anti-PD1.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Torrella A, Noris-García E. Inmunoterapia en melanoma. *Oncología* 2004;27(3):102-7.
2. Petrella T, Quirt I, Verma S, et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2007;33(5):484-96.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2011;364:2517-26.
4. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191-6.
5. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-years results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239-51.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New Engl J Med* 2019;381:1535-46.
7. Long GV, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Long-term survival from pembrolizumab (pembro) completion and pembro retreatment: Phase III KEYNOTE-006 in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38(15):10013.

Estado del arte en primera línea de CPNM sin mutaciones *driver*: más supervivencia para más pacientes

MARGARITA MAJEM TARRUELLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Sin embargo, en los últimos años se han producido avances importantes y, aproximadamente, un 10-15 % de los pacientes avanzados con cáncer de pulmón se convertirán en lo que denominamos largos supervivientes. El concepto de largos supervivientes varía según los estudios, pero en general se refiere a los pacientes que viven más allá de 2 años tras el diagnóstico.

En los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de los pacientes con CPNM que incluyen la terapia de soporte, terapias dirigidas y, más recientemente, la inmunoterapia.

En pacientes sin mutaciones *driver*, este beneficio en supervivencia a largo plazo se ha conseguido con la inmunoterapia, tanto en monoterapia como en combinación con otras inmunoterapias y/o quimioterapia, tanto en pacientes con una alta expresión de PDL1 como para todos los pacientes. En la tabla I se muestran los principales estudios en primera línea en monoterapia ($\geq 50\%$) y de combinación QT-IO en todos los pacientes.

Es importante resaltar que, además de aumentar la supervivencia, es fundamental que los tratamientos causen la menor toxicidad posible y preservar, incluso mejorar, la calidad de vida de los pacientes.

TABLA I

<i>IO monoterapia</i>			
PDL1 $\geq 50\%$		Mediana SG	Mediana PFS
KN-024 (Brahmer, ESMO)	SG a 5 años: 31,9 vs. 16,3 %	26,3 vs. 13,4 m	7,7 vs. 5,5 m
KN-042 > 50 % (Mok, ELCC 2019)	SG a 2 años: 44,7 vs. 30,1 %	20 vs. 12,2 m	6,5 vs. 6,4 m
IM110 (Spigel, ESMO 2019)	---	20,2 vs. 13,1 m	8,1 vs. 5 m
EMPOWER (Sezer, ESMO 2020)	SG a 2 años: 50,4 vs. 27,1 %	NR vs. 14,2	8,2 vs. 5,7 m
CM-227 IPI-NIVO	SG a 2 años: 48 vs. 36 %	21,2 vs. 14	
<i>QT-inmuno</i>			
<i>All comers</i>		Mediana SG	Mediana PFS
KN-189 (Abreu, ASCO 2020)	SG a 2 años: 45,7 vs. 27,3 %	20 vs. 10,6	9 vs. 4,9 m
KN-407 (Paz-Ares, ESMO 2019)		17,1 vs. 11,6 m	8 vs. 5,1 m
CM-9LA (Paz-Ares, LANCET 2021)		15,6 vs. 10,9 m	6,8 vs. 5,0 m
IM150 (ABCP vs. BCP ITT) (Socinski, NEJM 2018)	SG a 2 años: 43,4 vs. 33,7 %	19,2 vs. 14,7 m	8,3 m vs. 6,8 m

Abordaje actual y nuevas perspectivas para el tratamiento del CCR metastásico

PILAR GARCÍA-ALFONSO, GABRIELA TORRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) continúa siendo un problema de salud pública de primera magnitud. Aproximadamente el 20 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y una proporción importante de los pacientes tratados con intención curativa experimentarán una recurrencia de la enfermedad con metástasis fundamentalmente en el hígado y el pulmón.

La primera línea es fundamental en la estrategia terapéutica y en el avance obtenido en supervivencia de esta enfermedad. Los pilares en el desarrollo terapéutico han sido la cirugía de las metástasis, la secuenciación terapéutica y la selección molecular.

En los pacientes en los que las metástasis en el hígado y/o pulmón pueden ser resecaadas la cirugía ha demostrado ser la única opción curativa alcanzándose tasas de curación de hasta 40 % a los 5 años. Para los pacientes con enfermedad metastásica irresecaable el beneficio del tratamiento sistémico está hoy en día bien establecido y ha demostrado un incremento muy significativo en la supervivencia global de nuestros pacientes.

La introducción de nuevos fármacos ha permitido realizar una secuenciación terapéutica *continuum of care* entendida como una secuencia de tratamientos en función de las características el paciente y de la enfermedad, consiguiendo las mejores supervivencias los pacientes que reciben todas las opciones terapéuticas. En el año 2000 tres ensayos clínicos demostraron que la combinación de oxaliplatino o irinotecán con 5-FU/LV era más eficaz que la monoterapia con 5-FU/LV. Desde entonces la combinación de 5-FU/LV con oxaliplatino (FOLFOX) o con irinotecán (FOLFIRI) se ha convertido en el pilar del tratamiento para la primera y la segunda línea del tratamiento del CCRm.

La adición de terapias dirigidas al tratamiento con FOLFOX y FOLFIRI a partir del año 2004 también

ha demostrado un incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) así como en la SG y, a día de hoy, tanto los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab) como los fármacos antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab) son parte del tratamiento estándar del CCRm en primera y segunda línea (Tabla I). Hasta la fecha no se conocen biomarcadores predictores de respuesta a antiangiogénicos. En cambio para los anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), tanto las mutaciones de KRAS (exón 2, 3 y 4) como las mutaciones de NRAS (exón 2, 3 y 4) presentes en aproximadamente un 50 % de los casos, constituyen un factor predictivo negativo de respuesta bien establecido, de manera que aquellos pacientes que presentan dichas mutaciones no se benefician. Se diseñaron tres ensayos clínicos intentando responder a esta cuestión, dos ensayos clínicos de fase III (CALGB/SWOG 80405 y FIRE 3) y uno de fase II (PEAK).

El estudio CALGB/SWOG 80405 comparó los resultados de FOLFOX/FOLFIRI con cetuximab o bevacizumab. El objetivo principal era SG que fue equivalente en los dos brazos de tratamiento (29 meses en la rama de bevacizumab y 30 meses en la rama de cetuximab (HR 0,88; IC 95 %, 0,77-1,01 p 0,08) (1). FIRE-3 valoraba FOLFIRI más bevacizumab o cetuximab, el objetivo principal fue la tasa de respuestas objetivas, no encontrando diferencias y sí un aumento en SG a favor en el brazo de cetuximab, 33,1 vs. 25,6 meses (p = 0,011). En un análisis posterior con revisión centralizada de las respuestas sí se encontraron diferencias significativas en el brazo de cetuximab, 72 vs. 56,1 % (p = 0,0029), así como una mayor profundidad de respuesta (*depth of response*) y un menor tiempo hasta la misma (*early tumour shrinkage*) también estadísticamente significativos (2).

TABLA I.
PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS EN (A) PRIMERA LÍNEA Y (B) SEGUNDA LÍNEA EN CCRm

Ensayo clínico	Población RAS MT/WT	Tratamiento	mOS	mPFS	ORR
<i>A. Tratamiento de quimioterapia en primera línea</i>					
Hurwitz, NEJM 2004	No seleccionada	IFL + bev IFL + placebo	20,3 m 15,6 m	10,6 m 6,2 m	HR 0,54 p < 0,001 44,8 % 34,8 %
Saltz, JCO 2008	No seleccionada	XELOX/FOLFOX + bev XELOX/ FOLFOX + placebo	21,3 m 19,9 m	9,4 m 8,0 m	HR 0,83 p = 0,0023 47 % 49 %
OPUS	No seleccionada	FOLFOX + cet	22,8 m (19,8 m)	8,3 m (12,0 m)	HR 0,57 (0,53) 57 % (58 %) p = 0,0027 (0,008)
Bokmeyer, JCO 2009 (actualización Ann Onc 2015)	(entre paréntesis análisis de KRAS exón 2 wt)	FOLFOX	8,5 m (17,8 m)	7,2 m (5,8 m)	34 % (29 %) p = 0,0064 (0,0615)
CRYSTAL	No seleccionada	FOLFIRI + cet	23,5 m (28,4 m)	9,9 m (11,4 m)	HR 0,70 (0,56) 57,3 % (66,3 %) p < 0,001
Van Cutsem, NEJM 2009, (actualización JCO 2015)	(entre paréntesis análisis de KRAS exón 2 wt)	FOLFIRI	20,0 m (20,2 m)	8,4 m (8,4 m)	p = 0,0093 (0,0024) 39,7 % (38,6 %) p = 0,0012 (< 0,001)
PRIME	No seleccionada,	FOLFOX + pan	23,9 m	9,6 m	HR 0,80 p = 0,02 55 % 48 %
Douillard, JCO 2010	Análisis de KRAS exón 2 wt	FOLFOX	19,7 m	8,0 m	
PEAK	KRAS exón 2 wt	FOLFOX + pan	34,2 m (41,3 m)	10,9 m (13,0 m)	HR 0,87 (0,65) 57,8 % (63,6 %) 53,5 % (60,5 %)
Schwartzberg, JCO 2014	(entre paréntesis análisis de RAS extendido wt)	FOLFOX + bev	24,3 m (28,9 m)	10,1 m (9,5 m)	p = 0,353 (0,029)
FIRE-3	KRAS exón 2 wt	FOLFIRI + cet	28,7 m (33,1 m)	10,0 m (10,3 m)	HR 1,06 (0,97) 62 % (65,3 %) 58 % (58,7 %)
Stüntzing, Lancet 2016	(entre paréntesis análisis de KRAS/NRAS exones 2 a 4 wt)	FOLFIRI + bev	25,0 m (25,0 m)	10,3 m (10,2 m)	p = 0,017 (0,0059) p = 0,55 (0,77)
CALGB/SWOG 80405	KRAS exón 2wt	FOLFOX/FOLFIRI	30,0 m (31,5 m)	10,5 m (10,9 m)	HR 0,95 (0,90) 59,6 % 55,2 %
Venook, JAMA 2017	(entre paréntesis análisis de RAS extendido wt)	+ cet FOLFOX/ FOLFIRI + bev	29,0 m (33,3 m)	10,6 m (11,1 m)	p = 0,08 (0,459) p = 0,45 (0,359)

(Continúa en página siguiente)

TABLA I. (CONT.)
 PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS EN (A) PRIMERA LÍNEA Y (B) SEGUNDA LÍNEA EN CCRm

Ensayo clínico	Población RAS MT/WT	Tratamiento	mOS	mPFS	ORR
<i>A. Tratamiento de quimioterapia en primera línea</i>					
TRIBE Loupakis, Cremolini, NEJM 2014, Lancet 2019	No seleccionada	FOLFOX + bev FOLFIRI + bev	29,8 m 25,8 m	12,3 m 9,7 m	HR 0,77 p = 0,006 65 % 54 % p = 0,013
<i>B. Tratamiento de segunda línea</i>					
ECOG E3200 trial Giantonio, JCO 2007	CCRm pretratado con fluoropirimidinas e irinotecán	FOLFOX + bev FOLFOX	12,9 m 10,8 m	7,3 m 4,7 m	HR 0,75 p = 0,0011 HR 0,61 p < 0,0001 22,7 % 8,6 % p < 0,0001
ML18147 Bennouna, Lancet Oncol 2013	CCRm pretratado con QT + bev	CT + bev CT	11,2 m 9,8 m	5,7 m 4,1 m	HR 0,81 p = 0,0062 HR 0,68 p < 0,0001 5 % 4 % /
VELOUR Van Cutsem, JCO 2012	CCRm pretratado con oxaliplatino, incluyendo pacientes previamente tratados con bev	FOLFIRI + affib FOLFIRI	13,5 m 12,06 m	6,9 m 4,67 m	HR 0,817 p = 0,0032 HR 0,758 p < 0,0001 19,8 % 11,1 % p < 0,001
RAISE Tabernero, Lancet Oncol 2015	CCRm pretratado con QT basada en oxaliplatino y bev	FOLFIRI + ram FOLFIRI	13,3 m 11,7 m	5,7 m 4,5 m	HR 0,844 p = 0,0219 HR 0,793 p < 0,0005 13,4 % 12,5 % p = 0,63
Peeters JCO 2010	CCRm pretratado que no hubiesen recibido irinotecán ni anti-EGFR, Análisis de kras exón 2 WT	FOLFIRI + pani FOLFIRI	14,5 m 12,5 m	5,9 m 3,9 m	HR 0,73 p = 0,004 HR 0,85 p = 0,12 35 % 10 % p < 0,001
EPIC Sobrero, JCO 2008	CCRm previamente tratado con oxaliplatino y fluoropirimidinas	FOLFIRI + cetu FOLFIRI	10,7 m 10 m	4,0 m 2,6 m	HR 0,692 p < 0,0001 HR 0,975 p = 0,71 35 % 10 % p < 0,001

El estudio aleatorizado PEAK comparaba panitumumab frente a bevacizumab más FOLFOX, el objetivo primario fue la SLP; en el subgrupo RAS WT la SLP fue superior en el brazo de panitumumab (HR: 0,65; IC del 95 %: 0,44-0,96; $p = 0,029$), con tendencia no significativa en SG (3).

En el año 2015 se publicó un metaanálisis de los tres estudios (PEAK, FIRE-3, CALGB/SWOG 80405) en el que se evidenciaba un incremento significativo en la tasa de respuestas y en la supervivencia global (sin diferencias en la supervivencia libre de progresión) cuando utilizábamos anti-EGFR (4).

Este escenario cambió en el año 2016 cuando se reportaron los resultados de un análisis retrospectivo del estudio CALGB/SWOG 80405 en el que se analizaban por primera vez los resultados en base a la localización del tumor primario. El estudio observó que los pacientes con cáncer de colon izquierdo (aquellos originados en el ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoide o recto) tenían mayor SG cuando se trataban con cetuximab que con bevacizumab (39,3 vs. 32,6 meses; HR 0,77; IC95 % 0,59-0,99 $p = 0,04$) mientras que para los pacientes con tumores del colon derecho (aquellos originados en el ciego, colon ascendente, ángulo hepático o colon transversal) la SG era mayor cuando se trataban con bevacizumab que con cetuximab (29,2 vs. 13,6 m; HR 1,36 IC95 % 0,93-1,99, $p = 0,10$). Los análisis de otros estudios retrospectivos confirmarían estos hallazgos (5,6).

Desde entonces la lateralidad del tumor primario se ha convertido en el factor fundamental a la hora de elegir la estrategia de tratamiento a seguir. En base a estos estudios, aunque retrospectivos, en el lado izquierdo se recomienda el uso de anti-EGFR en primera línea frente al tratamiento con bevacizumab. Para los tumores del lado derecho algunos autores concluyen que no existe beneficio del tratamiento con anti-EGFR mientras que otros consideran que aquellos pacientes en los que buscamos un incremento en la tasa de respuestas pueden continuar beneficiándose del tratamiento con anti-EGFR.

El triplete (FOLFOXIRI), con o sin la asociación con bevacizumab, es otra de las posibles opciones para determinados grupos de pacientes mientras que la asociación

de triplete con anti-EGFR sigue estando aún en investigación (Tabla II).

En los pacientes *unfit*, fundamentalmente ancianos, las guías recomiendan tratamiento con monoterapia o esquemas con dosis reducidas. Recientemente el ensayo clínico fase II TASC01 ha demostrado que también la combinación de trifluridina/tipiracil (TAS 102) y bevacizumab es segura y eficaz en pacientes que no son candidatos o que no requieren tratamiento intensivo con dobles de quimioterapia con oxaliplatino o irinotecán (7). El ensayo clínico comparativo fase III SOLSTICE actualmente en marcha, pretende evaluar la eficacia de dicha combinación frente al tratamiento con capecitabina bevacizumab.

El tratamiento estándar para la enfermedad metastásica en segunda línea se basa en la combinación de fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino o irinotecán, con o sin un anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) o anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) en función del estatus de RAS. La elección de la segunda línea de tratamiento se realiza en base al estado general del paciente, el tratamiento administrado en primera línea, así como la toxicidad evidenciada en esa primera línea y en la determinación de biomarcadores. En estos momentos está en marcha el estudio CR-Sequence (en pacientes con CCRm irrecables del lado izquierdo: FOLFOX panitumumab seguido de FOLFIRI bevacizumab a la progresión *versus* FOLFOX bevacizumab seguido de FOLFIRI panitumumab), promovido por el grupo español cooperativo TTD, que puede aportar luz a la secuencialidad del tratamiento de los pacientes RAS WT con localización izquierda.

TERAPIAS INNOVADORAS Y NUEVAS DIANAS

Aunque no disponemos de datos tan consistentes como para las mutaciones de KRAS y NRAS, datos recientes sugieren que tanto la amplificación de HER2 como la mutación de BRAFV600E podrían ser nuevos biomarcadores de resistencia al tratamiento de anti-EGF (8,9).

TABLA II.
ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON TRIPLETE DE QUIMIOTERAPIA + ANTI-EGFR

Estudio	Referencia	Fase	Brazos de tratamiento
CELIM 2	NCT01802645	II	FOLFOXIRI-bevacizumab vs. FOLFOXIRI (RAS mut) FOLFOXIRI-cetuximab vs. FOLFIRI cetuximab (RAS wt)
DEEPER	NCT02515734	II	FOLFOXIRI-bevacizumab vs. FOLFOXIRI cetuximab
FOCULM	NCT02063529	II	FOLFOXIRI vs. FOLFOXIRI-cetuximab
PANIRINOX	NCT02980510	II	FOLFIRINOX-panitumumab vs. mFOLFOX6-panitumumab
CAIRO 5	NCT02162563	III	FOLFOXIRI-bevacizumab vs. FOLFOX/ FOLFIRI-bevacizumab
TRIPLETE	NCT03231722	III	FOLFOXIRI-panitumumab vs. mFOLFOX6- panitumumab

En lo que respecta a las terapias dirigidas, en el año 2019, la triple combinación de fármacos con inhibidores de BRAF (encorafenib), MEK (binimetinib) y EFGR (cetuximab) demostró eficacia a la hora de prolongar la supervivencia global en los pacientes con CCRm con la mutación BRAFV600E que habían progresado a uno o dos regímenes de tratamiento previo (10). Para los pacientes con amplificación de HER2 el tratamiento con trastuzumab en combinación, bien con pertuzumab bien con lapatinib, constituye también hoy por hoy una opción de tratamiento en pacientes pretratados (11,12).

En cuanto al tratamiento con inmunoterapia, para el subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites, el estudio KEYNOTE 177 con pembrolizumab frente a tratamiento estándar en primera línea, ha demostrado un incremento muy significativo en la supervivencia libre de progresión con un 48 % de pacientes sin progresión a los 24 meses y constituye a día de hoy un nuevo estándar para el tratamiento de estos pacientes en primera línea (13). Nivolumab en monoterapia y nivolumab en combinación con ipilimumab también han sido estudiados en este subgrupo de pacientes y los excelentes resultados del estudio de cohortes CHECKMATE 142 avalan su utilización en pacientes pretratados (14,15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(23):2392-401. DOI: 10.1001/jama.2017.7105
2. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8
3. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(21):2240-7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473
4. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(2):81-90. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011
5. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
6. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017;70:87-98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007
7. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASC01 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31(9):1160-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.024
8. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2015;51(5):587-94. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.054
9. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-94. DOI: 10.1038/bjc.2015.173
10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
11. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
12. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
13. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase III KEYNOTE-177 study. 2020 ASCO Virtual Scientific Program. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl); abstr LBA4.
14. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9
15. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36(8):773-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901

Aflibercept en segunda línea de cáncer colorrectal metastásico: ¿qué hemos aprendido de la práctica clínica?

ANA FERNÁNDEZ MONTES¹, NOELIA GARCÍA CID¹, MIGUEL ÁNGEL NÚÑEZ VIEJO¹, PAULA SAMPEDRO DOMARCO¹, LETICIA IGLESIAS REY¹, DAVID ARIAS RON¹, SOLEDAD CAMESELLE GARCÍA¹, RENATA ÁLVAREZ LLOSA¹, LUCÍA RONCERO SÁNCHEZ¹, RAQUEL RONCERO SÁNCHEZ², JACOBO PÉREZ ABAD¹, MORGANA PÉREZ FOJO¹, MARÍA DEL CARMEN LÓPEZ DOLDÁN³, MARÍA DEL CARMEN ARESES MANRIQUE¹

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Oncología Radioterápica y ³Farmacia Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más frecuente a nivel mundial, y la cuarta causa de muerte por cáncer (1).

Aflibercept es una proteína de fusión que inhibe la angiogénesis bloqueando los factores de crecimiento vascular, VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, PlGF. La combinación de FOLFIRI/aflibercept frente a FOLFIRI tras el fallo a un tratamiento con oxaliplatino, demostró un impacto en supervivencia global (SG) 13,5 vs. 12,06 meses, supervivencia libre de progresión (SLP) 6,9 vs. 4,67 meses y tasa de respuestas (RR) 19,8 % vs. 11,1 % en el estudio VELOUR (2).

Sin embargo, los ensayos clínicos (EC) no siempre se adaptan a la práctica clínica habitual, siendo más restrictivos en la inclusión de determinados perfiles de pacientes (ancianos y con comorbilidades), por ello cada vez se aboga por la realización de estudios de práctica clínica (Real World Evidence - RWE), con objeto de hacer extrapolables los resultados de los ensayos a un mayor número de pacientes.

Llegados a este punto ¿qué hemos aprendido de la práctica clínica?

POBLACIONES CON COMORBILIDADES

El estudio OZONE incluyó a 766 pacientes tratados con FOLFIRI/aflibercept dentro de la práctica clínica habitual, tras la autorización de aflibercept a nivel europeo. Sus objetivos fueron la seguridad y eficacia. Destaca dentro de sus criterios de inclusión, la incorporación de pacientes con fallo hepático y renal, población no explorada en el estudio pivotal. Se constatan los mismos hallazgos de eficacia, con una SG mediana de 12,5 meses, una SLP mediana de 6,1 meses y a su vez una RR

del 16,3 %. Se incluyeron un 35 % de pacientes con deterioro de función renal (aclaramiento de creatinina \leq 80 mL/min), un 19,6 % de pacientes con deterioro de la función hepática (incremento de transaminasas \geq 1,5 LSN o bilirrubina $>$ LSN) y el 48,3 % de la población (n: 370) era \geq 65 años. Se constató que no hubo diferencias de eficacia en función de la edad ni del deterioro de la función renal, apreciando en aquellos con deterioro de la función hepática una menor SG (8,7 vs. 13,7 meses), SLP (4,4 vs. 6,3 meses) y RR (10,9 % vs. 17 %) en el análisis multivariante. A su vez no hubo diferencias en toxicidad en comparación con el estudio pivotal (3).

POBLACIÓN ANCIANA

El estudio OZONE, tal y como se mencionó previamente, no apreció diferencias de eficacia en función de la edad (\geq 65 años vs. $<$ 65 años) para el tratamiento con FOLFIRI/aflibercept (3).

En este sentido dos estudios a nivel nacional, con carácter retrospectivo, arrojan los mismos hallazgos.

El estudio VELOUR incluyó únicamente un 6,4 % de pacientes mayores de 75 años, presentando este grupo de población efectos secundarios g3-4 en el 89 % de los casos. Martínez Lago y cols. evaluaron en 75 pacientes con una mediana de edad de 72 años la eficacia y seguridad, apreciando una SG mediana de 15,1 meses y una SLP mediana de 6,5 meses, con una incidencia de efectos secundarios grado 3-4 del 49,3 %. Es destacable que en práctica clínica hubo un mayor porcentaje de reducciones de dosis, un 57,3 % en el caso de FOLFIRI y un 34,7 % en el caso de aflibercept, con su suspensión en el 18,7 % de los casos (4).

Gutiérrez -Sainz y cols. analizaron a su vez 69 pacientes con una mediana de edad de 75 años (70-84) apreciando una SG mediana de 13,9 meses y una SLP

mediana de 6,1 meses, con una incidencia de efectos secundarios grado 3-4 en línea con el trabajo previo, del 60,9 %, con una discontinuación del tratamiento en el 26,1 % de los pacientes.

Tomados en conjunto ambos estudios retrospectivos constataron que la combinación es eficaz y segura en población anciana, siempre y cuando se realice un pertinente ajuste de dosis (5).

AJUSTE DE DOSIS Y EFICACIA

Un estudio retrospectivo a nivel nacional incluyó 250 pacientes, y evaluó los parámetros de eficacia en poblaciones que iniciasen el tratamiento con dosis ajustadas (reducción de al menos el 15 % de uno de los componentes de FOLFIRI o la supresión del bolus o la infusión continua de 5-fluorouracilo), representando el 54 % de los pacientes incluidos, no apreciando diferencias de eficacia (6).

CALIDAD DE VIDA

Por otro lado, los estudios pivotaes adolecen a menudo de estudios de calidad de vida, constituyendo su realización una herramienta útil en la toma de decisiones. En este sentido el estudio ASQoP, "Aflibercept Safety and Quality-of-life Program", valoró dicho ítem en 779 pacientes unido a la seguridad, constando un porcentaje de efectos secundarios menor, derivado del ajuste de dosis más flexible en este estudio y una mejora de la calidad de vida en todos los ítems evaluados (7).

Asimismo, el estudio QoLiTrap evaluó en más de 1500 pacientes alemanes la calidad de vida. En un análisis interino de dicho estudio (n: 839), no se documentaron diferencias de eficacia en función de la edad (< 65 años vs. ≥ 65 años), y a su vez no se constató un deterioro clínico relevante de la calidad de vida de los pacientes, siendo eficaz con independencia de haber recibido fármacos anti-EGFR o bevacizumab en primera línea de tratamiento (8,9).

¿ES EFICAZ LA COMBINACIÓN DE FOLFIRI/AFLIBERCEPT TRAS UN TRATAMIENTO CON ANTI-EGFR?

El estudio VELOUR, no incluyó pacientes tratados con fármacos anti-EGFR en primera línea, estrategia adoptada habitualmente en el tratamiento de pacientes con ausencia de mutaciones en RAS/BRAF, con lo que no existían datos clínicos para extrapolar el beneficio de aflibercept a este grupo de población.

En este sentido Vera y cols. evaluaron de modo retrospectivo 120 pacientes tratados con fármacos anti-EGFR en primera línea. Se documentaron los mismos hallazgos de eficacia y toxicidad respecto del estudio pivotal (SG mediana 14,5 meses, SLP mediana 6,9 meses y RR del 33 %) (10).

A su vez un análisis *post-hoc* del estudio OZONE, evaluó los resultados de eficacia en 147 pacientes (19 %) de la población tratada con anti-EGFR en primera línea, constatando de nuevo una SG mediana de 11,5 meses y una SLP mediana de 5,3 meses (11).

RESECCIÓN DE METÁSTASIS

La cirugía de metástasis en una segunda línea ofrece similares beneficios a una cirugía de metástasis en primera línea, sin embargo, la efectividad y seguridad de un rescate quirúrgico tras un tratamiento con FOLFIRI/aflibercept se desconoce. Con este objetivo Ortega y cols. evaluaron en 39 pacientes sometidos a cirugía de metástasis tras un tratamiento con FOLFIRI/aflibercept dichos parámetros. Se constató que la cirugía de metástasis es segura. Únicamente 8 pacientes presentaron complicaciones posquirúrgicas (2 absceso abdominal, 1 dehiscencia de anastomosis, 1 fistula biliar, 4 infecciones). Los datos de eficacia mostraron una SLP mediana de 10 meses y una SG mediana de 35,2 meses (12).

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos son necesarios para documentar la eficacia de un fármaco, sin embargo los resultados obtenidos de vida real complementan la aportación de ese fármaco y ayudan al clínico en la toma de decisiones en población real.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201
3. Chau I, Fakhri M, García-Alfonso P, et al. Safety and Effectiveness of Aflibercept + Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) for the Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Current Clinical Practice: OZONE Study. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):657. DOI: 10.3390/cancers12030657
4. Martínez Lago, Carmona Campos, González Villarroel, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/Aflibercept (FA) in elderly population with mCRC after failure of oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v198-v252. DOI: 10.1093/annonc/mdz246
5. Gutiérrez Sainz, Martínez-Recio, Higuera, et al. Efficacy and safety of the combination of aflibercept with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients aged 70 years and older with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen in Spain: A retrospective multicenter cohort study. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl 4):abstr 124.

6. Fernández Montes A, López López C, Argilés Martínez G, et al. Prognostic Nomogram and Patterns of Use of FOLFIRI-Aflibercept in Advanced Colorectal Cancer: A Real-World Data Analysis. *Oncologist* 2019;24(8):e687-e695. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0824
7. Riechelmann RP, Srimuninnimit V, Bordonaro R, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI for Second-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Observations from the Global Aflibercept Safety and Health-Related Quality-of-Life Program (ASQoP). *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(3):183-191.e3. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.05.003
8. Hofheinz, Derigs, Piringer, von Moos. Interim analysis of the non-interventional study QoLiTrap (AIO-LQ-0113) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept (AFL) + FOLFIRI – Efficacy according to age group ≤ 65 and >65 years. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):viii150-viii204. DOI: 10.1093/annonc/mdy281
9. von Moos, R, Scholten F, Derigs H, et al. Quality of Life (QoL) in patients with aflibercept (AFL) and FOLFIRI for metastatic colorectal cancer (mCRC) – Interim analysis with focus on mutational status of the non-interventional study QoLiTrap (AIO-LQ-0113). *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v198-v252. DOI: 10.1093/annonc/mdz246
10. Vera R, Mata E, González E, et al. Is aflibercept an optimal treatment for wt RAS mCRC patients after progression to first line containing anti-EGFR? *Int J Colorectal Dis* 2020;35(4):739-46. DOI: 10.1007/s00384-020-03509-x
11. Cartwright TH, Fakhri M, Garcia-Alfonso P, et al. Post hoc safety and effectiveness analysis of aflibercept + FOLFIRI for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in OZONE. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl 4):abstr 212.
12. Ortega L, De Toro M, López A, et al. Resección de metástasis después de FOLFIRI/aflibercept en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario a oxaliplatino: datos de vida real. SEOM 2019.E-póster 81.

Optimizando el tratamiento de los pacientes con CCRm tras segunda progresión

MARÍA JOSÉ SAFONT AGUILERA, MIREIA GIL RAGA, MIRIAM LOBO DE MENA

Consortio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

En las últimas décadas se ha producido un notable avance en el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm). La combinación de múltiples fármacos citotóxicos y las nuevas terapias dirigidas ha permitido alcanzar una supervivencia global superior a los 30 meses, aumentando significativamente el porcentaje de pacientes que llegan en buenas condiciones a una tercera línea de tratamiento.

El tratamiento de tercera línea en el CCR metastásico viene condicionado por el *performance status* del paciente, las características moleculares de la enfermedad y los tratamientos recibidos en las líneas previas aunque actualmente se desconoce el régimen y la secuencia óptima de tratamiento.

Disponemos de varias alternativas:

1. Administrar secuencialmente los 2 fármacos orales aprobados en esta indicación: trifluridina/tipiracil y regorafenib, ambos han mostrado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global frente al mejor tratamiento de soporte con un perfil de toxicidad muy diferente.
2. En pacientes con CCRm RASwt que no hayan recibido tratamiento con inhibidores de EGFR esta sería la opción más interesante, aunque es cada vez más poco probable que estos fármacos no hayan sido utilizados en líneas previas de tratamiento.
3. Reutilizar medicamentos ya administrados en líneas previas y que se suspendieron por motivos distintos a la progresión (oxaliplatino, irinotecán, fluoropirimidina, antiangiogénicos, receptor del factor de crecimiento antiepitérmico). La evidencia es limitada, pero esta estrategia se utiliza a menudo en la práctica clínica habitual en ausencia de terapias alternativas, especialmente en pacientes con neurotoxicidad previa al oxaliplatino.
4. Retratar con fármacos a los que se progresó en líneas previas. A pesar de la baja evidencia de ensayos clínicos esta es una estrategia interesante principal-

mente en pacientes con CCRm RAS wt con resistencias secundarias al tratamiento con anti-EGFR. En estos casos el papel de la biopsia líquida es indiscutible para identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia. Mutaciones en BRAF y PI3K y la pérdida de PTEN son factores predictivos negativos de respuesta en series retrospectivas a anti-EGFR, mientras que otras alteraciones genéticas incluyendo mutaciones y amplificaciones en ERBB2, EGFR, FGFR1, PDGFRA, y MAP2K1 han sido descritas como mecanismos potenciales adicionales de resistencia primaria o secundaria a inhibidores del EGFR.

5. Finalmente debemos identificar poblaciones con mutaciones poco frecuentes pero con tratamientos dirigidos como pueden ser pacientes con mutaciones de HER2 o NTRK.

A pesar de todas estas posibilidades de tratamiento seguimos desconociendo cuál es el esquema y secuencia de tratamiento más adecuado por lo que la principal recomendación en estos momentos es la de incluir a estos pacientes en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arnold D, Prager GW, Quintela A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2018;29:835-56.
2. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to firstline cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:343-50.
3. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.
4. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. RECURSE Study Group. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;90:63-72.

Tratamiento estándar en el CCR metastásico BRAF+

NURIA RODRÍGUEZ SALAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Es una enfermedad heterogénea que se puede clasificar en diferentes subtipos, caracterizada por alteraciones moleculares y morfológicas específicas. En este contexto, las mutaciones BRAF se encuentran en aproximadamente 10 % de los pacientes con CCR y definen un subtipo particular, caracterizado por un ser más frecuentes en las mujeres, a menudo del lado derecho, avanzado estadio e histología mucinosa. Además, los CCR metastásico (mCRC) con mutación de BRAF se caracterizan por tener un pronóstico desalentador y resistencia a terapias habituales, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 12 meses.

La quimioterapia más bevacizumab es el estándar actual en el tratamiento de *primera línea* del mCCR con mutación de BRAF, con triplete de quimioterapia (FOLFOXIRI) más bevacizumab como opción válida en pacientes con buen estado funcional. No obstante, otra opción en pacientes con buen estado general podría ser la combinación de este triplete de quimioterapia con anti-EGFR. En los pacientes no candidatos a tratamiento con tripletes de quimioterapia, que son la mayoría de los casos con mCRC, una excelente opción reflejada en las guías clínicas es el uso de dobles de quimioterapia con antiangiogénicos.

La terapia dirigida al bloqueo en múltiples puntos de la vía disregulada de las MAPK debido a la mutación V600E de BRAF ha sido objeto de una intensa investigación en los últimos años. Debido a los datos recientemente publicados del ensayo BEACON se establece un nuevo estándar de tratamiento de estos pacientes en *segunda línea*. La combinación de encorafenib + cetuximab ha sido aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con CCRm mt-BRAF tras una primera línea de tratamiento estándar.

Se está investigando una combinación triple de encorafenib + binimetinib + cetuximab para el tratamiento de primera línea de mCRC y mutación BRAF V600E en el estudio ANCHOR y ha mostrado resultados iniciales prometedores. Igualmente se encuentran en marcha ensayos que combinan quimioterapia y terapia dirigida con encorafenib y cetuximab (Ensayo BREAKWATER).

El 30 % de los pacientes con mutación BRAF tienen además inestabilidad de microsatélites (MSI). Los datos del análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-177 y otros ensayos de fase II con inhibidores del *checkpoint* inmune (IO) sugieren que esos pacientes obtienen mejores resultados con IO. En el estudio KEYNOTE-164, el 15 % de la población tenía V600E mutado en BRAF y obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 55 %. De manera comparable, en el estudio CheckMate-142, el 24 % de la población portaba esta mutación BRAF y tenía una tasa de respuestas del 55 %. Una probable estrategia futura en CRCy BRAF mutado y MSI, sea un enfoque combinado de IO más inhibidor BRAF con o sin inhibidor de MEK. Por tanto, en este subgrupo de pacientes MSI BRAF mutados la estrategia de tratamiento podría ser una primera línea con IO y una segunda línea con terapia dirigida (encorafenib y cetuximab).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Sorbye H, et al. PLoS One 2015;10:e0131046.
2. Strickler JH. Cancer Treatment Reviews 2017;60:109.
3. Cremolini C. Lancet Oncol 2015;16(13):1306-15.
4. Cremolini C. Lancet Oncol 2020;21(4):497-507.
5. Modest D. J Clin Oncol 2019;37(35):3401-11.
6. Kopetz S. N Engl J Med 2019;381:1632-43.
7. Andre T. N Engl J Med 2020;383:2207-18.
8. Le D. J Clin Oncol 2020;38(1):11-9.
9. Overman M. The Lancet 2017;18(9):P1182-1191.

Immunotherapy in metastatic colorectal cancer: new insights

ELENA ÉLEZ FERNÁNDEZ

Medical Oncology Department. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Barcelona

The presence of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer (CRC) varies with tumor stage, being reported in 20 % of cases in stage II, 12 % in stage III, and 5 % in stage IV disease. Most MSI CRC tumors are sporadic and associated with MLH1 loss via promoter methylation/biallelic somatic genomic alterations, whereas 3 % harbor germline mutations in MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 genes, as in the case of Lynch syndrome (1).

Various diagnostic tests can be used to detect MSI tumors, such as IHC panels of mismatch repair (MMR) proteins and PCR-based assays for microsatellite loci, and NGS panels that measure the tumor mutational burden (TMB) or unstable microsatellite repeats compared with a control, with a high level of concordance. MSI tumors show a high TMB due to the extensive number of events that occur during DNA replication, including deletions, insertions, and frameshift mutations. They generate neoantigens that are presented by major histocompatibility complexes (MHC) to T-cells and recognized as foreign. This phenomenon leads to high CD8-positive cytotoxic T lymphocyte infiltration and consequent $\text{INF}\gamma$ production, a hallmark of MSI tumors, and to the expression of immune checkpoint proteins such as programmed cell death 1 receptor (PD1), programmed death-ligand 1 (PDL1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), among others, making these tumors particularly responsive to immunotherapy (2). Immune checkpoint inhibitors (ICI) have been evaluated in patients with MSI mCRC. The KEYNOTE 016 basket trial tested the efficacy of the anti-PD1 inhibitor pembrolizumab in patients with treatment-refractory progressive metastatic MSI tumors. An ORR of 52 % was reported, with a 2-year PFS of 59 %, a 2-year OS of 72 %, and a grade 3-4 treatment-related adverse event rate of 17 % (3). The CheckMate 142 non-randomized phase II clinical trial reported an ORR of 31 % in a refractory mCRC population with the anti-PD1 mAb nivolumab as single agent, whereas the combination of nivolumab with the anti-CTLA4 mAb ipilimumab

reached a 55 % ORR, with a 1-year PFS rate of 71 % and a grade 3-4 adverse event rate of 32 %. Recently, the results of nivolumab plus low-dose ipilimumab in the first-line setting were presented, giving a 60 % ORR, and 1-year PFS and OS rates of 77 % and 83 %, respectively, and a grade 3-4 adverse events rate of 16 % (4).

Given these impressive results, even with the lack of randomized phase III clinical trials of ICIs in mCRC, the FDA approved pembrolizumab and nivolumab in patients who have progressed on irinotecan and oxaliplatin-based treatments. Indeed, phase III randomized trials in the first-line setting have been conducted, including the KEYNOTE 177 trial, evaluating pembrolizumab versus standard-of-care in untreated MSI mCRC tumors, the COMMITT trial, exploring atezolizumab as a single agent or in combination with FOLFOX plus bevacizumab versus FOLFOX bevacizumab alone in the first-line setting. The 177 study included 307 patients with metastatic MSI-H-dMMR CRC who had not previously received treatment. There was a randomization 1:1 to receive pembrolizumab or chemotherapy with or without bevacizumab or cetuximab. Of note, patients receiving chemotherapy could cross over to pembrolizumab therapy after disease progression. The two primary end points were PFS and OS. The results recently published at *The New England Journal of Medicine* by Andre et al. Showed the superiority of pembrolizumab to chemotherapy with respect to PFS of 16.5 vs. 8.2 months (HR 0.69, p 0.0002). The estimated restricted mOS after 24 months of follow-up was 13.7 vs. 10.8 months (5).

Additionally, although immunotherapy shows activity in the MSI population, not all MSI patients respond to the treatment. No biomarkers of immune response have been identified to date, possibly because PDL1 expression, BRAF mutation status or the genetic basis for MMR deficiency are not related to ICI efficacy. TMB has been established as a biomarker of response to ICIs in several tumor types, particularly in MSI cancers. Emerging data

in a cohort of 22 patients with MSI mCRC pointed to the predictive role of TMB for PD1/L1 inhibitor response, suggesting an optimal cut-point in the range of 37-41 mutations/Mb. These promising results require further validation in larger prospective analyses, to identify those patients with high TMB to be selected for an upfront immunotherapy strategy (3). It is not only MSI tumors that respond to immunotherapy strategies. The POLE-mutation confers the highest mutation rates, present in 1-2 % of MSS CRC tumors, with tumor-infiltrating lymphocyte (TILs) infiltration and increased cytotoxic T cell markers and cytokines. Interesting preliminary data from the clinic have reported durable responses in two patients treated with pembrolizumab, harboring POLE mutations. Finally, additional trials are underway to explore the use of immunotherapy based on CMS classification, aiming to overcome immunotherapy resistance mechanisms (3).

REFERENCES

1. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17:79-92.
2. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43-51.
3. Martini G, Dienstmann R, Ros J, et al. Molecular subtypes and the evolution of treatment management in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1-18.
4. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical Update. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2020;abstract 11.
5. André T, Shiu K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18.

Más allá del tratamiento en tumores neuroendocrinos

NIEVES MARTÍNEZ LAGO, CRISTINA REBOREDO RENDO,
MARTÍN IGOR GÓMEZ-RANDULFE RODRÍGUEZ, BEATRIZ ALONSO DE CASTRO

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

El desarrollo de diversas estrategias terapéuticas para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) -como los análogos de somatostatina-, las terapias dirigidas a dianas moleculares -como los antiangiogénicos y los inhibidores de mTOR-, la terapia con radionúclidos y la quimioterapia (1-6) nos ha permitido mejorar significativamente la supervivencia de nuestros pacientes, haciendo de los TNE un ejemplo de cronicidad dentro del ámbito de la patología oncológica.

Precisamente por esta cronicidad, los pacientes con TNE tienen que adaptarse a vivir con síntomas relacionados, tanto con la enfermedad como con sus tratamientos, dentro de un modelo que enfatice su empoderamiento con el apoyo de un sistema sanitario proactivo que le facilite una atención más adaptada a sus necesidades (7). En esta ponencia abordaremos el tratamiento integral del paciente con TNE y expondremos diversos programas centrados en el mismo.

La nutrición y la actividad física son aspectos fundamentales en el manejo integral de los pacientes con TNE. Así, se han identificado diversas repercusiones en el estado nutricional y funcional producidas, tanto por el propio tumor, como de las cirugías y/o tratamientos recibidos. Sin embargo, la valoración, intervención y abordaje, tanto nutricional como en lo referente a la actividad física, suele relegarse a un segundo plano o no realizarse. Asimismo, carecemos de estudios específicos que hayan evaluado su impacto directo.

Otro aspecto importante es la adquisición de la información en la relación médico-paciente. Aunque internet y el mundo digital han puesto a su alcance una cantidad ingente de información, la información más accesible es, muchas veces, de baja fiabilidad y puede suponer un riesgo para el paciente. Además, los pacientes con menores habilidades digitales pueden sufrir una falta de

acceso a la información. Es prioritario asegurar el acceso de los pacientes a información de calidad y adaptada sus necesidades.

Finalmente, una herramienta muy interesante son los *smartphones* y otros *wearables*, que nos permiten aunar aspectos de información y noticias de interés para los pacientes, con herramientas como *podcast*, planificación de tratamientos y visitas, acceso a herramientas de formación y monitorización de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.
2. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968-77.
3. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
4. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.
5. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(3):191-9. DOI: 10.1530/ERC-15-0490
6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
7. Rubiera López G, Riera Velasco JR. Programa para mejorar la atención de las enfermedades crónicas. Aplicación del Modelo de Cuidados para Enfermedades Crónicas. *Aten Primaria* 2004;34(4):206-9.

Cáncer esofágico avanzado: innovación terapéutica con la inmunoterapia

FERNANDO RIVERA HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

En los últimos dos años se han producido innovaciones terapéuticas importantes en este campo. Mencionaremos en primer lugar los avances en el tratamiento con inmunoterapia en la enfermedad localmente avanzada resecable y aquí destaca el fase III CM-577 con nivolumab. Posteriormente pasaremos a la enfermedad recidivada o metastásica, destacando en segunda línea el fase III con pembrolizumab KN-181 y el fase III con nivolumab ATTRACTION-3, y en primera línea el fase III KN-590 con pembrolizumab.

Antes de entrar a ver el detalle de estos estudios es importante destacar que el cáncer esofágico es un conjunto heterogéneo de enfermedades. En primer lugar el cáncer epidermoide de esófago (habitualmente de tercio superior y medio) y el adenocarcinoma de esófago (de tercio inferior) son entidades totalmente distintas desde el punto de vista histológico, epidemiológico, patogénico, clínico, pronóstico y terapéutico, y deberían estudiarse en ensayos clínicos separados. Además tenemos a los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica que se suelen incluir en estudios tanto de cáncer de esófago como en los de cáncer gástrico. Y por otra parte, dentro de los adenocarcinomas esofagogástricos también existen distintos tipos moleculares (la clasificación TCGA es la más aceptada), siendo los tumores con MSI un subgrupo claramente diferenciado que cuando la enfermedad es resecable se asocia a mucho mejor pronóstico con la cirugía y un posible no beneficio con la quimioterapia perioperatoria o posoperatoria y, cuando la enfermedad es avanzada, se asocian a una gran sensibilidad a la inmunoterapia (sin embargo los adenocarcinomas gástricos con MSI suelen originarse en el estómago distal y este subtipo es muy poco frecuente en la unión esofagogástrica y en el esófago distal).

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA RESECABLE

FASE III CM-577 (1)

En el cáncer epidermoide esofágico localmente avanzado resecable las dos opciones terapéuticas estándar son la quimiorradioterapia radical (sin cirugía, aunque esta puede ser considerada como rescate) o la quimiorradioterapia seguida de cirugía programada. Sin embargo, en los adenocarcinomas esofágicos resecables la cirugía debe ser realizada siempre que sea posible y la opción más indicada es la quimiorradioterapia seguida de cirugía programada.

En el estudio fase III CM-577, el nivolumab aumentó la SLP en pacientes con enfermedad residual tras quimiorradioterapia seguida de cirugía. Este estudio randomizó 794 pacientes (15 % asiáticos, 29 % C epidermoides, 40 % UEG, 17 % PDL1-TPS > 1 %) y vio un aumento significativo con nivolumab en el objetivo principal del estudio (SLP: HR 0,69, p 0,003). Es un estudio claramente positivo pero con algunas dudas: hace falta mayor seguimiento y datos de Sv; en el análisis de subgrupos quedan dudas de si se benefician los adenoca de la UEG; PDL1 por TPS no fue predictivo pero quizás habría sido más interesante analizar CPS; qué papel podría tener nivolumab tras QT/RT definitiva tras QT perioperatoria.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD RECIDIVADA O METASTÁSICA

FASE III KN-181 (2.ª LÍNEA, PEMBROLIZUMAB) (2)

Incluyó 628 pacientes con cáncer esofágico avanzado (el 92 % eran metastásicos; epidermoides 64 % y el resto adenocarcinomas; el 38 % eran asiáticos) que en segunda línea fueron randomizados a pembrolizumab vs.

QT (taxanos o irinotecán, a elección del investigador). El objetivo principal era la supervivencia analizada de forma preestablecida tanto en la población por intención de tratamiento (ITT), como en los epidermoides y como en los tumores PDL1 CPS > 10. En la población ITT se vio una tendencia que no alcanzó la significación estadística hacia mejor Sv (Sv mediana 7,1 m en ambos brazos, Sv a los 18 m 23 % vs. 12 %, HR 0,89, p 0,056). En los 401 pacientes con carcinoma epidermoide se vio una mejor supervivencia con pembrolizumab que rozó la significación estadística (Sv mediana 8,2 vs. 7,1 m, Sv a los 18 m 24 % vs. 18 %, HR 0,78, p 0,0095; significación estadística preespecificada p < 0,0077). En 222 pacientes (35 %) PDL1-CPS fue > 10 y en este subgrupo sí se vio una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia (Sv mediana 9,3 vs. 6,7 m, Sv a los 18 m 26 % vs. 11 %, HR 0,69, p 0,0074; significación estadística preespecificada p < 0,0085). En base a este estudio, la FDA aprobó el pembrolizumab en este contexto pero sólo en carcinomas epidermoides con PDL1 (CPS) > 10.

FASE III ATTRACTION-3 (2.ª LÍNEA; NIVOLUMAB) (3)

Este estudio comparó en 419 pacientes con cáncer epidermoide de esófago avanzado en segunda línea nivolumab frente a quimioterapia y vio aumento en la supervivencia con nivolumab (Sv mediana 10,9 m vs. 8,4 m, HR 0,77; 95 % CI, 0,62-0,96; p = 0,019). La expresión de PDL1 (TPS) no tuvo valor predictivo. La limitación principal de este estudio es que el 96 % de la población incluida era asiática pero pese a ello el CHMP de la EMA aprobó nivolumab en esta indicación en el 2020.

FASE III KN-590 (1.ª LÍNEA; PEMBROLIZUMAB) (4)

Este estudio exploró el papel en primera línea del pembrolizumab cuando se añadía a cisplatino/5-FU. Se randomizaron 749 pacientes (52 % asiáticos; 92 % metastásicos; 73 % C epidermoides; 50 % PDL1-CPS > 10). El objetivo principal era la Sv y la SLP. Se vio un aumento significativo de ambas muy claro en el subgrupo de pacientes con C epidermoide y CPS > 10 (Sv: HR 0,57, p < 0,0001), similar cuando se consideraba el subgrupo con CPS > 10 (Sv: HR 0,62, p < 0,0001). El beneficio persistía siendo estadísticamente significativo aunque con HR algo menor en los C epidermoides (Sv: HR: 0,72, p 0,006) o cuando se consideraban todos los pacientes incluidos (Sv: HR 0,73, p < 0,0001).

Por último hay que señalar que en los estudios con inmunoterapia realizados en adenocarcinomas gástricos avanzados, se han incluido también pacientes con adenocarcinomas de la unión esofagogástrica y en ocasiones también del esófago distal, por lo que sus resultados también podrían extrapolarse a estos pacientes. En este sentido tenemos importantes datos recientemente publicados con inmunoterapia en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado, que van a significar su incorporación al tratamiento de estos pacientes, aunque seguramente no todos los subgrupos se benefician. En primera línea el nuevo tratamiento de referencia va a ser el nivolumab añadido a la quimioterapia en base al estudio fase III CM-649 y al ATTRACTION-4 (asiático). El CM-649 vio un claro aumento en el brazo con nivolumab en todos los parámetros de eficacia en los pacientes con PDL1 CPS ≥ 5 (objetivo principal del estudio) estando menos claro el beneficio en los pacientes con CPS < 5. En cuanto al pembrolizumab el fase III KN-062 en primera línea no logró demostrar superioridad (aunque sí equivalencia con menos toxicidad) al compararse con la quimioterapia. Tampoco fue superior la combinación de pembrolizumab con quimioterapia vs. quimioterapia sola, ni siquiera en la población CPS > 10. Hay estudios fase III en marcha en primera línea que posiblemente aclaren el papel de añadir pembrolizumab en un futuro próximo (KN-859 en HER2- y Kn-811 en HER2+). Sería importante identificar biomarcadores para seleccionar mejor a los pacientes e investigar nuevas combinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl_4):S1142-S1215. DOI: 10.1016/annonc/annonc325
2. Kojima T, Muro K, Francois E, Chih-Hung H, et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy as Second-line Therapy for Advanced Esophageal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-181 Study. *ASCO-GI*; 2019.
3. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2019;20(11):P1506-1517.
4. Kato K, Shah MA, Enzinger PC, Bennouna J, Shen L, et al. Phase 3 KEYNOTE-590 Study of Chemotherapy + Pembrolizumab Versus Chemotherapy + Placebo as First-Line Therapy for Patients (Pts) With Advanced Esophageal or Esophagogastric Junction (E/EGJ) Cancer. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl_8):viii205-viii270. DOI: 10.1093/annonc/mdy282

RWE en el tratamiento del cáncer gástrico

JAVIER GALLEGO PLAZAS¹, ALBERTO CARMONA BAYONAS², PAULA JIMÉNEZ FONSECA³; EN REPRESENTACIÓN DEL REGISTRO AGAMENON-SEOM

¹*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante.* ²*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.* ³*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

Los datos de la vida real (*Real World Data* – RWD) son aquellos que debidamente analizados nos conducen a la evidencia en la vida real (*Real World Evidence* – RWE). Ambos términos están referidos al estado de salud de la población o al cuidado de la salud y se recogen a partir de historiales clínicos, métodos de facturación, o registros específicos, ayudando a establecer estrategias de salud así como a salvar las limitaciones implícitas al método de referencia representado por los ensayos clínicos aleatorizados. Debemos entender a los ensayos clínicos aleatorizados y la RWE como formas complementarias de evidencia en la medicina. El uso de la RWE como método de investigación, no obstante, se ha incrementado notablemente en los últimos años, como demuestra el dato de su citación en 2435 publicaciones en el año 2002 frente a 14956 en 2016 (1).

Los aspectos fundamentales que pueden ser abordados por RWD y RWE son relativos a la descripción de poblaciones –pacientes, tratamientos, y resultados de los mismos. La calidad de la información dependerá de lo completa que sean esta y de su exactitud, que a su vez marcará su validez y fiabilidad. Entre los factores que pueden afectar a la calidad de los datos se encuentran el método de recogida, el entrenamiento y habilidad en la recogida y cotejo de los datos, la presencia de influencias externas (financiación...), y la frecuencia en la auditoría; por otra parte existen métodos que tratan de asegurar esta calidad (validación, evaluación de la fiabilidad de las fuentes, limpieza de datos...).

El uso de RWD-RWE en cáncer puede resultar de utilidad en sus diferentes vertientes. En el caso de la descripción de pacientes puede abordar aspectos tales como la carga social de la enfermedad con estimaciones de la incidencia y la mortalidad, elementos claves para la planificación de iniciativas de prevención, cribado y tratamiento; puede también ayudar a la evaluación de la eficacia de estos planes; permite describir en profundi-

dad a la población y así evaluar su representación en los ensayos clínicos aleatorizados; apoyar la formulación de hipótesis relativas a la etiología de determinados tumores y el mejor entendimiento de estas asociaciones. En lo que a tratamientos se refiere puede permitir un mejor conocimiento del acceso a los mismos, la evaluación de los tiempos de acceso, la calidad en su dispensación, y finalmente la comparación de estos aspectos con lo recomendado por las guías de práctica clínica. Finalmente, en lo relativo a resultados, el uso de RWD-RWE puede incrementar el conocimiento alcanzado mediante ensayos clínicos aleatorizados para informar sobre la generalizabilidad de los resultados y conclusiones previas; documentar un mayor seguimiento con la consiguiente información asociada (toxicidades...); acceder a evaluar poblaciones que por frecuencia no quedan representadas en los ensayos clínicos (tumores infrecuentes, subtipos tumorales poco frecuentes, resultados y toxicidades en poblaciones concretas...); y permitir a los proveedores del cuidado de la salud comparar estos resultados con los reportados en la literatura médica.

Los estudios de RWD-RWE no deberían ser entendidos como una alternativa a los ensayos clínicos aleatorizados. En el supuesto del uso de RWD para la comparación de la eficacia de dos tratamientos anti-neoplásicos, estos estudios deberían ser considerados exclusivamente como generadores de hipótesis. La comparación de resultados entre grupos no aleatorizados de pacientes que han recibido tratamientos diferentes resulta problemática, fundamentalmente porque estos grupos pueden diferir en aspectos considerados pronóstico; no obstante, existen aproximaciones que ayudan a mitigar los sesgos de selección de los estudios observacionales que utilizan RWD. Pese a que los ensayos clínicos tienen la fortaleza de su validez interna y la debilidad de su validez externa, no se debería esperar que los estudios de RWD resolvieran el problema de esta generalizabilidad,

sino que se debería promover un mayor esfuerzo para que los ensayos clínicos aleatorizados fueran más aplicables a los pacientes en el mundo real.

El estudio AGAMENON inició su andadura en el año 2014 con el objetivo de caracterizar los factores pronóstico y el patrón de uso de quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico metastásico mediante el análisis de datos de la vida real (RWD). Fruto del esfuerzo e impulso de sus investigadores, y gracias a la promoción de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) mediante la incorporación a su Sección de Evaluación de Resultados y Práctica Clínica, en el año 2020 fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como Registro Español de Cáncer Esofagogástrico con la clasificación de estudio observacional no posautorización. Para entonces su objetivo se había ampliado a la investigación epidemiológica y clínica mediante la recogida, explotación y análisis riguroso de datos, con el fin de incrementar el conocimiento, así como optimizar el tratamiento de los pacientes con cáncer esofagogástrico. Actualmente el registro cuenta con más de 40 centros participantes y con más de 4000 pacientes incluidos con carácter ambispectivo desde 2008.

La contribución científica del Registro AGAMENON-SEOM a lo largo de este tiempo se ha plasmado en 11 artículos publicados de evidencia en la vida real (RWE) en los que se han abordado aspectos tales como el valor de los tripletes de quimioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado (2), y más concretamente el de los tripletes tanto con antraciclinas (3) como con docetaxel (4); el impacto pronóstico de incorporar la determinación universal del estado de HER2 (5) y la influencia de los subtipos histológicos de Lauren en la eficacia del tratamiento quimioterápico (6); el desarrollo y validación un nomograma de predicción de supervivencia en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado tratado con quimioterapia de primera línea (7), y la predicción dinámica del riesgo trombotico en pacientes con cáncer (8); el análisis de la seguridad y eficacia del tratamiento quimioterápico en población con edad avanzada (9); la evaluación de la cirugía de metástasis (10) y de la duración del tratamiento en primera línea en cáncer esofagogástrico (11); y el tratamiento en segunda línea en adenocarcinoma gástrico avanzado (12).

En el ánimo de los integrantes del Registro AGAMENON-SEOM está seguir desarrollando preguntas de investigación que, con los estándares anteriormente

expuestos para los análisis de RWD-RWE, ayuden tanto a incrementar el conocimiento como a estimular la rigurosa metodología en la que se debe enmarcar el estudio del cáncer esofagogástrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real world-data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:312-25.
2. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez Lorenzo ML, et al. On the Effect of Triplet or Doublet Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Results from a National Cancer Registry. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(11):1379-88.
3. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, et al. Anthracycline-based triplets do not improve the efficacy of platinum-fluoropyrimidine doublets in first-line treatment of advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Gastric Cancer* 2018;21(1):96-105.
4. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martínez de Castro E, et al. External validity of docetaxel triplets trials in advanced gastric cancer: are there patients who still benefit? *Gastric Cancer* 2020; DOI: 10.1007/s10120-020-01116-x
5. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Sánchez Lorenzo ML, et al. Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017;20(3):465-74.
6. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas P, Hernández R, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br J Cancer* 2017;117(6):775-82.
7. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer* 2017;116(12):1526-35.
8. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Garrido M, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost* 2019;119(11):1849-59.
9. Visa L, Jiménez-Fonseca P, Asensio Martínez E, et al. Efficacy and safety of chemotherapy in older versus non-older patients with advanced gastric cancer: a real-world data, non-inferiority analysis. *J Geriatr Oncol* 2018;9(3):254-264.
10. Viúdez A, Carmona-Bayonas A, Gallego J, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: data from the AGAMENON registry. *Clin Transl Oncol* 2019;22(5):734-50.
11. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echevarría I, et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(8):1191-8.
12. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernández R, et al. Second line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS ONE* 2020;15(7):e0235848.

Aspectos prácticos en la toma de decisiones de la 1.^a línea del tratamiento de uHCC

BEATRIZ GARCÍA PAREDES

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

El hepatocarcinoma (HCC) representa un importante problema de salud a nivel mundial, constituyendo la sexta neoplasia maligna en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer, con una tasa de supervivencia a 5 años del 18 % (1). Este mal pronóstico se debe tanto a la elevada proporción de pacientes con enfermedad en estadios avanzados y alteración de la función hepática (2), como a la escasez de tratamientos sistémicos eficaces, que, hasta hace relativamente poco tiempo, solo eran capaces de retrasar unos cuantos meses la historia natural de la enfermedad (3). Desde la aprobación en el año 2007 de sorafenib para el tratamiento de la enfermedad avanzada, han sido necesarios casi 10 años para fertilizar este desierto terapéutico gracias a la aprobación de varios fármacos activos, tanto en primera línea (lenvatinib y la combinación de atezolizumab con bevacizumab) como en segunda línea de tratamiento (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab), cuya administración secuencial ha demostrado prolongar de manera significativa la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, este incremento en las opciones terapéuticas ha complicado el proceso de toma de decisiones en la práctica clínica, especialmente en lo referente a la secuenciación de los distintos fármacos y al momento óptimo para el cambio de estrategia terapéutica.

Con respecto a la primera línea de tratamiento, y como ya se ha comentado unas líneas más arriba, la aprobación en el año 2007 del sorafenib como tratamiento estándar del HCC avanzado representó un cambio en el paradigma de manejo de este tumor, convirtiéndose en el primer fármaco que consiguió incrementar de manera significativa la supervivencia global de estos pacientes, como demostraron dos ensayos clínicos fase III randomizados frente a placebo: los estudios SHARP y Asia-Pacífico (4,5).

No obstante, la limitada eficacia del fármaco (debido al desarrollo de resistencias) y su toxicidad, promovieron la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. A pesar de los intensivos esfuerzos realizados, los resultados de

los estudios fase III fueron sistemáticamente negativos, alcanzándose un *plateau* en la mediana de supervivencia en torno a los 9-10 meses.

No fue hasta 2018 cuando la aprobación de lenvatinib (un nuevo inhibidor de tirosina quinasa) por la Agencia Europea del medicamento (EMA), cambió el escenario de la primera línea de tratamiento, representando una alternativa terapéutica a sorafenib al demostrarse la no inferioridad en supervivencia global (objetivo primario) frente a este último en un ensayo fase III randomizado (el estudio REFLECT), en el que además obtuvo mejores resultados en otros parámetros de eficacia (supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión y tasa de respuesta) (6).

Más recientemente, a finales del año 2020, hemos asistido con gran entusiasmo a la aprobación por parte de la EMA de la combinación de atezolizumab más bevacizumab en la primera línea de tratamiento en base a los resultados positivos, tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión (objetivos primarios del estudio), del ensayo fase III randomizado IMbrave150 frente a sorafenib, constituyendo el primer esquema de combinación basado en inmunoterapia autorizado en esta neoplasia (7). Dichos resultados sin precedentes, junto con su excelente perfil de toxicidad, han convertido a este esquema terapéutico en el de elección (en caso de no existir contraindicación) para el tratamiento de primera línea de los pacientes con HCC avanzado, tal y como recogen algunas guías clínicas (8). Sin embargo, no debemos olvidar que hay un porcentaje de enfermos que no se benefician de la inmunoterapia, que aún no hemos identificado.

Por lo tanto, en el momento actual disponemos de tres opciones terapéuticas aprobadas en la primera línea de tratamiento del HCC avanzado. Ante la ausencia de biomarcadores que nos ayuden en la toma de decisiones, estas deben basarse en parámetros como las características

de los fármacos (por ejemplo, la vía de administración y las interacciones con otros medicamentos), las características basales de los pacientes, y los datos de eficacia, de toxicidad y de calidad de vida extraídos de los estudios pivotaes. En relación con las características basales de los pacientes, en el estudio REFLECT, por ejemplo, no se incluyeron pacientes con alta carga tumoral (afectación de más del 50 % del hígado), ni tumores con invasión la vía biliar o de la vena porta, que constituyen factores de mal pronóstico, y por tanto no disponemos de datos de la eficacia del fármaco en esta subpoblación. De igual modo, en el estudio IMbrave150 no se reclutaron pacientes trasplantados, con enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias, ni aquellos con varices esofágicas no tratadas o con alto riesgo de sangrado. Con respecto a los parámetros de eficacia, aquellos tratamientos con una mayor tasa de respuesta serían de elección en aquellos pacientes sintomáticos o con alta carga tumoral, y por último, en relación con la seguridad, los tres tratamientos tienen perfiles de toxicidad característicos y diferenciales en algunos aspectos, información que es importante considerar en el proceso de toma de decisiones, al igual que los datos de calidad de vida reportados por los pacientes. Para finalizar, debemos tener en cuenta que todos los fármacos testados en segunda línea con resultados positivos (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab) incluyen pacientes refractarios o intolerantes a sorafenib.

A pesar de los notables avances acontecidos en el tratamiento sistémico de los pacientes con HCC avanzado durante los tres últimos años, aún sigue habiendo múltiples cuestiones sin respuesta, como establecer cuál es la secuencia de tratamiento más adecuada, identificar

biomarcadores predictores de respuesta, definir qué subgrupos de pacientes se benefician más de cada opción terapéutica, y conocer el balance riesgo/beneficio de estas nuevas opciones terapéuticas en el numeroso grupo de pacientes con HCC en estadio B de Child-Pugh. Por tanto, el tratamiento del HCC avanzado continúa siendo, a día de hoy, un desafío.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.
3. Shah C, Mramba LK, Bishnoi R, et al. Survival differences among patients with hepatocellular carcinoma based on the stage of disease and therapy received: pre and post sorafenib era. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:789-98.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
8. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4317-45.

El panorama en evolución de la terapia sistémica en carcinoma hepatocelular

TERESA MACARULLA MERCADÉ

Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

El carcinoma hepatocelular constituye el 90 % de los tumores hepáticos, es además la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. Este tumor asienta en la mayoría de casos en nuestro medio en hígados cirróticos, siendo la causa más frecuente de dicha cirrosis, la infección por el virus de la hepatitis C, el alcohol o la obesidad. No obstante, la causa de la cirrosis es diferente según el lugar del mundo donde nos encontremos, siendo en Asia la infección por el virus de la hepatitis B, y en África la ingestión de aflatoxinas (1).

Durante muchos años han sido muy escasas las opciones terapéuticas para los pacientes afectados de un carcinoma hepatocelular avanzado. En el 2008 hubo la publicación del primer estudio fase III con resultados positivos para sorafenib respecto placebo como tratamiento de primera línea (2). Este estudio estableció sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa, como el tratamiento estándar para esta enfermedad. Hicieron falta diez años para que un segundo fármaco, inhibidor de múltiples tirosinas quinasa,

lenvatinib, demostrara su no inferioridad en supervivencia respecto a sorafenib (3). No obstante, lenvatinib demostró su superioridad en el resto de objetivos de eficacia.

La inmunoterapia es actualmente una buena alternativa en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado. Inicialmente fuimos testigos de los resultados negativos de los estudios que testaron la inmunoterapia en monoterapia en este tumor, tanto en primera línea como en líneas posteriores (4,5).

No obstante, la estrategia de las combinaciones ha resultado en un cambio de escenario. Los resultados del estudio Imbrave 150, presentados en el congreso de ESMO Asia 2019, demostraron como la combinación de bevacizumab y atezolizumab era superior en cuanto a supervivencia global respecto sorafenib. El estudio también demostró la superioridad en el resto de objetivos de eficacia, así como un retraso en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes que eran tratados en el grupo experimental (6) (Fig. 1).

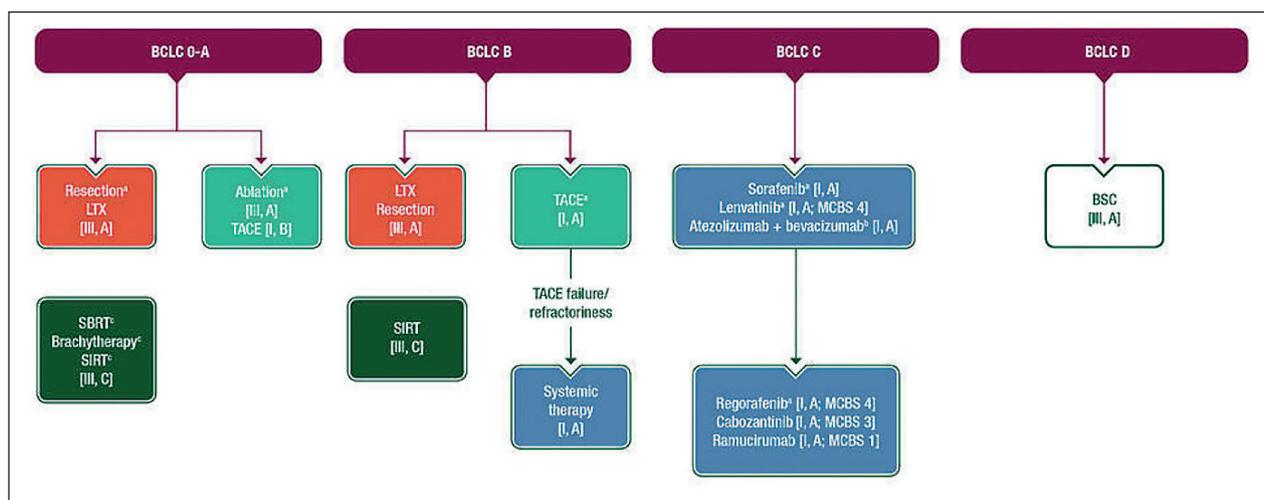


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento según las guías ESMO.

Muchas nuevas estrategias de combinación están siendo evaluadas actualmente en el carcinoma hepatocelular.

En líneas posteriores a sorafenib y lenvatinib, otros tratamientos multitirosina-quinasa han demostrado su eficacia, con un aumento de la supervivencia respecto a placebo, es el caso de regorafenib y cabozantinib (7,8).

A pesar de los esfuerzos realizados no existe un biomarcador predictivo para el carcinoma hepatocelular avanzado, a excepción de la alfafetoproteína, que demostró ser un biomarcador de eficacia para el uso de ramucirumab en el tratamiento de segunda línea del carcinoma hepatocelular (9).

Actualmente, disponemos de un rico escenario terapéutico en el carcinoma hepatocelular avanzado, y debemos ir construyendo la mejor secuencia terapéutica para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev* 2018;15:599.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359:378-90.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
4. Julien K, Leung HT, Fuertes C, et al. Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Safety Profile and Select Treatment-Related Adverse Events From the CheckMate 040 Study. *Oncologist* 2020;25(10):e1532-e1540.
5. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2019.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;14:1894.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
9. Yen C-J, Kudo M, Lim H-Y, et al. Efficacy and Safety of Ramucirumab in Asian and Non-Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Elevated Alpha-Fetoprotein: Pooled Individual Data Analysis of Two Randomized Studies. *Liver Cancer* 2020;9(4):440-54.

IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. El origen de los primeros estudios/datos de RWD de ciclinas/IBRANCE

MARÍA JOSÉ ECHARRI GONZÁLEZ

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

El subtipo de cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+) y Her-2 negativo es el más frecuente siendo aproximadamente el 70 % del cáncer de mama metastásico (CMM). En este escenario el tratamiento con hormonoterapia (HT) incluso en presencia de metástasis viscerales es el recomendado. La elección del tipo de HT se basa en el estado menopáusico de la paciente, la comorbilidad asociada, los fármacos de HT recibidos previamente (ya sea tanto en la enfermedad precoz como durante la fase avanzada) y el perfil de toxicidad. Para esta indicación se emplean moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) como tamoxifeno, inhibidores de aromataza (IA) esteroideos y no esteroideos o degradadores del receptor de estrógeno como fulvestrant siendo la mediana de supervivencia de libre de progresión en estas pacientes entre 12 y 16 meses. En los últimos años se han incorporado nuevas dianas terapéuticas que mejoren dicha supervivencia y puedan revertir la resistencia hormonal *de novo* o adquirida que presentan estos pacientes. El mayor avance en el tratamiento del cáncer de mama metastásico luminal ha venido con el desarrollo de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK). En particular, la inhibición de las CDK 4 y 6 bloquea la fase G1/S del ciclo celular y ello además disminuye la resistencia a la HT. Disponemos de tres iCDK 4/6 reversibles y selectivos aprobados (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en combinación con HT tanto en primera como en segunda línea de cáncer de mama metastásico en pacientes pre, peri o posmenopáusicas demostrando superioridad en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) (aumento de la mediana de 10 meses aproximadamente, HR 0,5) y de supervivencia global (HR 0,72). Siendo la principal toxicidad destacó la neutropenia (grado 3-4 en el 62-66 % de los casos con palbociclib y ribociclib) y la diarrea en el caso de abemaciclib (grado 3-4: 9,5 %).

Si analizamos los datos concretos de palbociclib en sus estudios pivotaes se confirma que en fase III PALOMA-2, la población tratada con palbociclib y letrozol tuvo una mediana de SLP de 27,6 meses *versus* 14,5 me-

ses para letrozol (HR 0,58; $p < 0,0001$). En PALOMA-3 (fase III en pacientes que habían progresado o recaído tras tratamiento hormonal previo) la mediana de SLP fue superior con palbociclib y fulvestrant (9,5 *vs.* 4,6 meses respectivamente) HR 0,46; $p < 0,0001$). Aunque los datos de los ensayos clínicos son indiscutibles e indudablemente los que más validez científica tienen cada vez cobran más importancia los estudios de práctica real (*real world data*) que nos muestran los patrones de tratamiento y la efectividad clínica del fármaco. En este sentido se han recogido datos de programas de acceso expandido y usos compasivos (PALBOCOMP), revisión retrospectiva de historias clínicas (IRIS) o estudios prospectivos (POLARIS).

En el estudio retrospectivo PALBOCOMP se recogieron datos de pacientes CMM HR+/HER2- de 35 hospitales en nuestro país que hubieran progresado a 4 líneas de tratamiento para la enfermedad avanzada. Un total de 219 pacientes recibieron palbociclib en combinación con IA (110; 50,2 %), fulvestrant (87; 39,7 %), tamoxifeno (8; 3,6 %) o en monoterapia (10; 4,6 %). Treinta y un pacientes (16,1 %) eran premenopáusicas y 162 (83,9 %) posmenopáusicas al inicio del tratamiento con palbociclib. La tasa de beneficio clínico fue de 46,2 %. La mediana de SLP *real world* fue de 6 meses y la de SG 19,0 meses. La principal toxicidad comunicada fue la toxicidad hematológica en forma de neutropenia y la astenia. Se puede concluir de este estudio basado en el uso compasivo de palbociclib en España es que es efectivo y seguro en esta población tan pretratada.

El estudio multicéntrico internacional retrospectivo IRIS (*IBRANCE Real World Insights*) se revisaron las historias clínicas de pacientes CMM HR+/Her-2 - tratadas con palbociclib de acuerdo con las indicaciones aprobadas siendo el objetivo del estudio describir las características demográficas, clínicas, los patrones de tratamiento y evaluar el beneficio clínico. Participaron Estados Unidos, Argentina y Alemania. Se obtuvieron datos de 652 pacientes: 360 (55,2 %) fueron tratados con palbociclib e IA y 292 (44,8 %) con palbociclib y fulvestrant. La tasa de SLP a 1 año fue 84,1 % para pacientes tratados con palbociclib e

IA y de 79,8 % para la combinación de palbociclib y fulvestrant; la tasa de OS a un año fue de 95,1 % para palbociclib e IA y 87,9 % para palbociclib y fulvestrant. Aunque se demuestra una efectividad favorable de la combinación de palbociclib tanto con IA como con fulvestrant se necesitan datos a mayor seguimiento que un año (Fig. 1).

Finalmente el estudio POLARIS (Palbociclib en el cáncer de mama Avanzado RH+: estudio multi-

centrico, prospectivo y observacional) presentado en ESMO 2019 y en ASCO 2020 incluyó a 1500 pacientes con CMA RH+/HER2- que reciben palbociclib + TE en Estados Unidos y Canadá. Los objetivos del estudio fueron estudiar patrones de tratamiento, la secuencia del tratamiento en el CMM y objetivos clínicos (SLP y SG) y calidad de vida determinada mediante el QLQ-C30 de la EORTC. En la figura 2

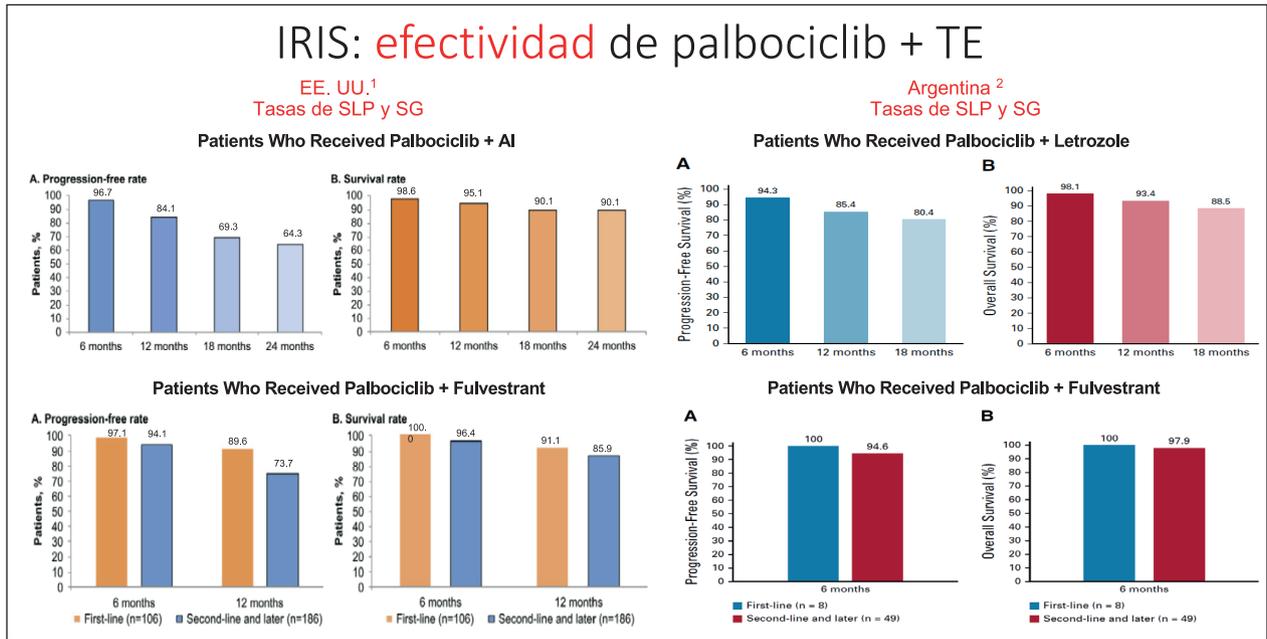


Fig. 1.

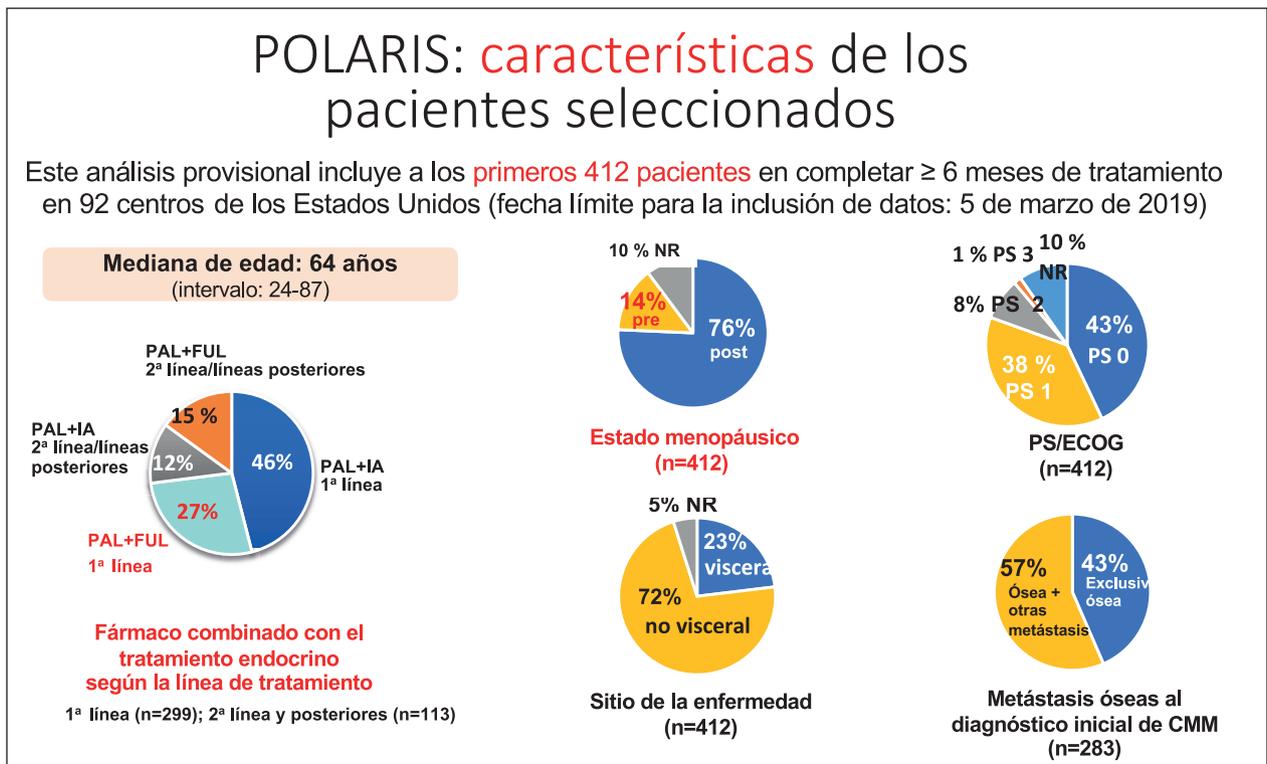


Fig. 2.

se muestran los datos provisionales de los primeros 412 pacientes que han recibido > 6 meses de tratamiento.

En conclusión más allá de los resultados de los ensayos clínicos randomizados hay que tener en cuenta que en la práctica clínica nos vamos a encontrar con una amplia diversidad de situaciones clínicas por lo que los datos de los estudios de práctica real nos proporcionan información importante sobre los nuevos fármacos. Además de los mencionados aquí hay más estudios de *real world data* que confirman los resultados de los ensayos clínicos de palbociclib en combinación con HT en términos de efectividad y seguridad en población no seleccionada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017;31:244e59.
2. Turner NC, Neven P, Loibl S, et al. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet* 2017;389(10087):2403e14.
3. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925e36.
4. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425e39.
5. Manso L, Hernando C, Galan M, et al. Palbociclib combined with endocrine therapy in heavily pretreated HRp/HER2- advanced breast cancer patients: Results from the compassionate use program in Spain (PALBOCOMP) *The Breast* 2020;54:286e292.
6. Taylor-Stokes G, et al. *Breast* 2018;43:22-7.
7. Waller J, et al. *J Glob Oncol* 2019;5:JGO1800239. DOI: 10.1200/JGO.18.00239
8. Mitra D, et al. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl_8):viii90-121. DOI: 10.1093/annonc/mdy27
9. Tripathy D, et al. Abstract OT3-05-03. SABCS; 2017.
10. Karuturi MS, et al. Póster 365P. ESMO; 2019.
11. Blum JL, et al. Póster 344P. ESMO; 201.
12. Serra F, et al. *Drug Context* 2019;16:212579. DOI: 10.7573/dic.212579

IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. Nuestro presente

IGNACIO PELÁEZ FERNÁNDEZ

Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias

Con la informatización de las historias clínicas y la llegada de los ordenadores a las consultas, se ha incrementado de forma exponencial la generación y obtención de datos que nos ha permitido la creación de una “realidad paralela” a la de los ensayos clínicos aleatorizados. Esta evidencia de mundo real no ha de ser excluyente sino complementaria a la de los ensayos clínicos y nos debería servir para reforzar las evidencias obtenidas en la investigación clínica.

En este sentido, tras la aprobación de palbociclib en febrero de 2015, se cumplen ahora 6 años de experiencia con el fármaco más allá de los ensayos PALOMA. En esta ponencia se pretende resumir la evidencia en mundo real del palbociclib en cáncer de mama metastásico.

Se han publicado numerosas experiencias con pocos pacientes y muy diversos escenarios que han sido recopiladas en una revisión independiente por Serra y cols. (1) con más de 21 estudios incluidos y más de 6.000 pacientes representados. Se incluye una gran diversidad de poblaciones de pacientes (más allá de segunda línea, ECOG ≥ 2 , diferentes objetivos, etc.) y concluyen que los estudios realizados en condiciones reales con palbociclib confirman los resultados de los ensayos aleatorizados en cuanto a la eficacia del fármaco y su seguridad. En nuestro país, se han publicado recientemente por Manso y cols. (2) los resultados de eficacia y seguridad de palbociclib en el programa de uso compasivo desarrollado entre febrero de 2015 y noviembre de 2017 con 219 pacientes incluidos y 35 hospitales españoles representados. Con una mediana de tratamientos previos de 3 líneas, se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 meses y de supervivencia global de 19 meses, siendo la neutropenia la toxicidad reportada con mayor frecuencia.

Desde Pfizer se está realizando un importante esfuerzo para recabar evidencia en mundo real de palbociclib desde datos obtenidos en vida real. En este sentido, disponemos de la revisión retrospectiva de historias clínicas

de más de 20 países, recopiladas en el estudio IRIS, con datos disponibles de Estados Unidos (3) y Argentina (4), los estudios observacionales prospectivos POLARIS (5) y MARIA (6) en más de 150 centros de Estados Unidos, Canadá, Italia y Alemania, con más de 2.000 pacientes de centros tanto asistenciales como académicos y con 3 años de seguimiento y por último, el análisis de historias clínicas electrónicas en la red FLATIRON HEALTH (7), con una base de datos que comprende más de 2,2 millones de pacientes de cáncer de mama tratadas en 280 centros de oncología de los Estados Unidos. En este análisis se realiza una comparación entre palbociclib con letrozol frente a letrozol solo y se obtienen datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Para esta comparativa se utiliza como método estadístico el “propensity score matching” que es una herramienta estadística que se utiliza para minimizar el sesgo de selección de pacientes, intentando acercarse mucho a una pseudoaleatorización de un ensayo clínico al uso. Los resultados comunicados nos presentan una supervivencia libre de progresión de 20,2 meses para la combinación frente a 11,9 meses para letrozol solo (HR = 0,54; 95 % CI 0,46-0,65; $p < 0,0001$) y una supervivencia global no alcanzada para la combinación frente a 43,1 meses para el letrozol (HR = 0,58; 95 % CI 0,46-0,73; $p < 0,0001$). Estos resultados, a pesar de las limitaciones intrínsecas de estos estudios, complementan y apoyan los datos obtenidos por los ensayos aleatorizados y reafirman nuestra experiencia clínica con palbociclib estos últimos años.

Al hilo de esto, en el Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, hemos revisado nuestra casuística con palbociclib desde su aprobación en España con el análisis de los 73 pacientes tratados entre 2017 y 2020 (datos no publicados). La mayoría de las pacientes (72 mujeres y 1 varón) fueron tratadas en primera o segunda línea con palbociclib asociado a un inhibidor de aromataasa o a fulvestrant. En primera línea, la supervivencia libre de pro-

gresión fue de 22 meses y en segunda o sucesivas líneas, de 13 meses. El 95,9 % de las pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso, principalmente hematológico. No se produjo ningún abandono por toxicidad aunque los retrasos y los ajustes de dosis fueron frecuentes (61,7 % y 42,7 % respectivamente). Solo la situación funcional al inicio del tratamiento influyó de manera significativa en la supervivencia libre de progresión (22 meses en ECOG 0 vs, 12 meses en ECOG \geq 1; $p = 0,021$).

Con todo esto, podemos concluir que palbociclib es una opción terapéutica válida y robusta en el tratamiento de primera o sucesivas del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra F, Lapidari P, Quaquerini E, Tagliaferri B, Sottotetti F, Palumbo R. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs in Context* 2019;8:212579.
2. Manso L, Hernando C, Galan M, Oliveira M, Cabrera MA, Bratos R, et al. Palbociclib combined with endocrine therapy in heavily pretreated HR β /HER2- advanced breast cancer patients: Results from the compassionate use program in Spain (PALBO-COMP). *The Breast* 2020;54:286-92.
3. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR β /HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in realworld settings in the US: Results from the IRIS study. *The Breast* 2019;43:22-7.
4. Waller J, Mitra D, Mycock K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Zhan L, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. *J Glob Oncol* 2019;5:1-10. DOI: 10.1200/JGO.18.00239
5. Rocque H, Blum JL, Montero A, Nakhoul I, Kurian S, Frank RC. Understanding Palbociclib Practice Patterns in a Real-World Setting. *SABCS 2019:P19-A-875*.
6. De Placido S, Brucker S, Law E, Ajmera M, Mitra D, Davis K. Real-World Patient and Practice Characteristics Associated With Use of CDK4/6 Inhibitors Among Patients Receiving First Therapy for HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer in Italy and Germany. *SABCS 2019:P3-11-25*.
7. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Overall Survival for First-Line Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients in US Real-World Clinical Practice. *SABCS 2019:P1-19-02*.

IBRANCE: nuevas evidencias tras 6 años de experiencia. Creando futuro.

Análisis observacional retrospectivo del tratamiento con palbociclib en pacientes con terapia de primera línea para el cáncer de mama avanzado o metastásico

LUIS MANUEL MANSO SÁNCHEZ

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La terapia hormonal es la opción de tratamiento principal para pacientes con cáncer de mama HR + HER2- (1,2). A pesar de su actividad, la terapia hormonal se asocia a una resistencia inicial, o adquirida con mayor frecuencia, tras la exposición a una o más líneas de tratamiento. La pérdida de la regulación del ciclo celular debido a alteraciones en la vía de las ciclinas es común en el cáncer de mama avanzado HR + HER2- y esto conduce al desarrollo de tratamientos dirigidos a esta vía a través de la inhibición de CDK 4/6 (3). Palbociclib es el primer fármaco de esta clase y ha representado el mayor avance terapéutico en los últimos años para el tratamiento del cáncer de mama avanzado HR + HER2- (4). La combinación de palbociclib con terapia hormonal aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión (SSP) en comparación con la terapia hormonal en la primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado HR + HER2-.

En España, se lanzó palbociclib el pasado 1 de noviembre de 2017. Durante este periodo, aproximadamente 3500 pacientes han recibido tratamiento con palbociclib, y aproximadamente la mitad de ellos en tratamiento de primera línea en combinación con terapia hormonal. La recopilación de datos de eficacia y toxicidad en el uso de primera línea en el entorno de la práctica clínica es de interés clínico.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal supervivencia libre de progresión en el mundo real (rwPFS) (marco de tiempo: desde la fecha del tratamiento inicial hasta la muerte, la progresión de la enfermedad o el final del estudio, lo que ocurra primero, evaluado hasta 52 meses). Mediana de tiempo (meses) desde la fecha índice hasta la muerte, progresión de la enfermedad basada en radiología, evidencia de laboratorio, patología o evaluación clínica hasta la siguiente línea de terapia o el final del estudio, lo que ocurra primero, evaluado hasta 52 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2015;17(12):946-55.
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast Edinb Scotl* 2014 Oct;23(5):489-502.
3. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21(13):2905-10.
4. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, Sheehan DJ, VanderWel SN, Zhou H, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 2005;48(7):2388-406.

¿Tiene algún papel la combinación sin platinos vs. el tratamiento estándar en cáncer de ovario recurrente?

M.^a JESÚS RUBIO PÉREZ

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El cáncer epitelial de ovario es el tumor ginecológico maligno más letal y la quinta causa de muerte por tumores malignos en la mujer. Esto es debido a que al diagnóstico, el 70 % de las pacientes se encuentran en etapa avanzada y de estas el 70 % recaerán en los dos primeros años. La supervivencia a los 5 años para los estadios avanzados no ha variado de forma drástica en los últimos 30 años.

El cáncer de ovario se entiende como una enfermedad crónica en la que desde el diagnóstico, la cirugía y la primera línea de quimioterapia, la paciente sufrirá múltiples recaídas en las que de forma característica se irán acortando los intervalos libres de tratamiento hasta que finalmente la paciente se hace resistente a tratamiento, presenta complicaciones y fallece por la progresión de su enfermedad. Por lo tanto, el único entorno en el que podemos hablar de tratamiento con intención curativa es en el cáncer avanzado de reciente diagnóstico. Cuando la enfermedad recae se considera incurable.

Para mujeres con enfermedad recurrente existen muchas opciones de tratamiento; el reto que tenemos hoy día es definir la secuencia óptima de tratamiento. También sabemos que cuando las pacientes recaen después de 6 meses, el tratamiento con platino es la mejor opción, ahora bien, en pacientes en las que el platino *no* es la mejor opción, es aceptable utilizar una combinación *sin* platino (trabectedina + doxorubicina liposomal pegilada [PLD]).

En resultados del análisis de subgrupos del estudio OVA 301 se objetivó que pacientes que recaían entre 6-12 meses y se trataban con la combinación trabectedina + PLD, se retrasaba de forma significativa la administración de platino subsiguiente, con un beneficio en supervivencia global cuando recibieron combinaciones con platino en tercera línea. Estos resultados tenían que ser

probados, para ello se diseñó el estudio INOVATYON, fase III randomizado que comparaba trabectedina + PLD seguido de una combinación con platino a la progresión frente a carboplatino + PLD en pacientes con cáncer de ovario que presentaban recaída de la enfermedad entre 6-12 meses. Fue un estudio de superioridad, cuyo objetivo primario fue supervivencia global para trabectedina + PLD seguido de una terapia con platino a la progresión frente a una combinación con platino + PLD.

Se incluyeron 617 pacientes de 117 países europeos. En cuanto a las características de las pacientes, ambos brazos estaban bien balanceados. Destacar que el 70 % de las pacientes habían recibido una primera línea con platino.

En cuanto a resultados: el estudio no alcanzó su objetivo primario, supervivencia global (SG) que fue de 21,3 meses para carboplatino + PLD y de 21,5 meses para trabectedina + PLD. En lo que se refiere a supervivencia libre de progresión (SLP), se objetivó beneficio para brazo de carboplatino + PLD (9 frente a 7,5 meses) frente a trabectedina + PLD. La SLP tras terapia subsiguiente con platino mostró beneficio significativo para el grupo de pacientes que recibieron trabectedina + PLD. En relación a resultados de seguridad, mejor tolerancia para el brazo de carboplatino + PLD, así como la calidad de vida de las pacientes que recibieron el brazo de carboplatino.

En conclusión, los regímenes basados en platino se consideran como el estándar de tratamiento para las pacientes con cáncer de ovario y recaída entre 6-12 meses. Los resultados de SG similares para ambos brazos indican un posible papel para la combinación de trabectedina + PLD para pacientes que hayan recibido múltiples líneas con platino en las que necesitemos más tiempo para la recuperación de toxicidades causadas por el platino.

¿Cómo optimizar el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario recurrente? A propósito de un caso

AVINASH RAMCHANDANI VASWANI, ELISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, JOSÉ ANDRÉS RODRÍGUEZ GARCÍA, ELISENDA LLABRÉS VALENTÍ, ELENA VICENTE RUBIO

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

En la historia natural del cáncer de ovario (CO) el 70 % de las pacientes van a sufrir una recaída en los primeros 3 años después de la primera línea de tratamiento basado en platino.

Históricamente, los pacientes que sufren una recaída o progresión más allá de los 6 meses han sido etiquetados como platino-sensibles, mientras que si era inferior, eran definidos como platino-resistentes. Sin embargo, es sabido que el 5.º Consenso del Cáncer de Ovario del grupo del GCIG, celebrado en Japón en 2015, definió de forma clara que para elegir la mejor opción de tratamiento en la recaída, no solo había que tener la sensibilidad al platino, siendo claramente mandatorio, sino que también había que revisar aspectos como la histología, el estado mutacional del BRCA, el número de líneas previas, la toxicidad residual de los tratamientos previos y cómo había sido la cirugía primaria para valorar si la paciente pudiese ser candidata a una nueva cirugía (1).

Para saber si la paciente es candidata a citorreducción secundaria tendríamos que revisar los resultados del estudio fase III (DESKTOP-3) presentados en ASCO 2020. En este estudio, 407 pacientes en la primera recaída platino-sensible (+ 6 m) que presentaban un AGO-score positivo (ECOG 0, ascitis \leq 500 ml, y resección completa en la cirugía inicial), se aleatorizaban de forma prospectiva a una segunda línea de tratamiento quimioterápico vs. cirugía de citorreducción secundaria seguida de la misma línea de tratamiento basado en combinación de platino. Los resultados del estudio nos confirman que el grupo de pacientes que se sometían a cirugía y quimioterapia presentaban un beneficio tanto en supervivencia global (SG) (53,7 m) vs. 46,2 m en pacientes únicamente con quimioterapia (HR: 0,76 $p = 0,03$), como en supervivencia libre de progresión (SLP) (18,4 m vs. 14 m) (HR: 0,66, 95 % CI 0,54-0,82, $p < 0,001$). No obstante, es mandatorio subrayar que el beneficio fue exclusivamente, para los

pacientes que alcanzaban una cirugía completa (R0), ya que una cirugía incompleta suponía un detrimento en (SLP y SG) para las pacientes. Por esto, solo plantearemos la cirugía en aquellas pacientes que cumplan los criterios mencionados, y que tras valoración en un comité multidisciplinar experto en tumores ginecológicos, se pueda conseguir una citorreducción completa (2).

Si la cirugía no es viable y hemos de optar por un tratamiento sistémico, además de tener en cuenta lo mencionado anteriormente, el aspecto fundamental es saber como está clínicamente nuestra paciente. Si la paciente está muy sintomática y precisa una respuesta rápida y no hay contraindicaciones para recibir antiangiogénicos, la combinación de una quimioterapia basada en platino con paclitaxel (GOG-213), gemcitabina (OCEANS) o doxorubicina liposomal (PLD) con bevacizumab (BEV), debe ser considerada al haberse demostrado un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP) (1,3,4) (Fig. 1). No obstante, no hemos de olvidar que en ESMO 2018 se presentaron los datos del estudio fase III (ENGOT-ov18/AGO-OVAR 2.21) en el que la combinación de carboplatino + (PLD) y (BEV) demostró ser ligeramente superior en (SLP) a carboplatino + gemcitabina + (BEV) (13,3 vs. 11,7 meses, HR: 0,807) de forma estadísticamente significativa. Por su parte, en ASCO 2018 se presentaron los datos del estudio liderado por Sandro Pignata denominado MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17, en el que se demostró que las pacientes en recaída platino-sensible que habían sido tratadas previamente con (BEV) en la primera línea, se beneficiaban en SLP (11,8 m vs. 8,8 m, HR: 0,51) de un “re-challenge” con un esquema de quimioterapia + bevacizumab (5).

Actualmente tenemos disponibles en nuestro país con precio de reembolso tres inhibidores de PARP: olaparib (Estudio 19, Estudio SOLO2), niraparib (Estudio

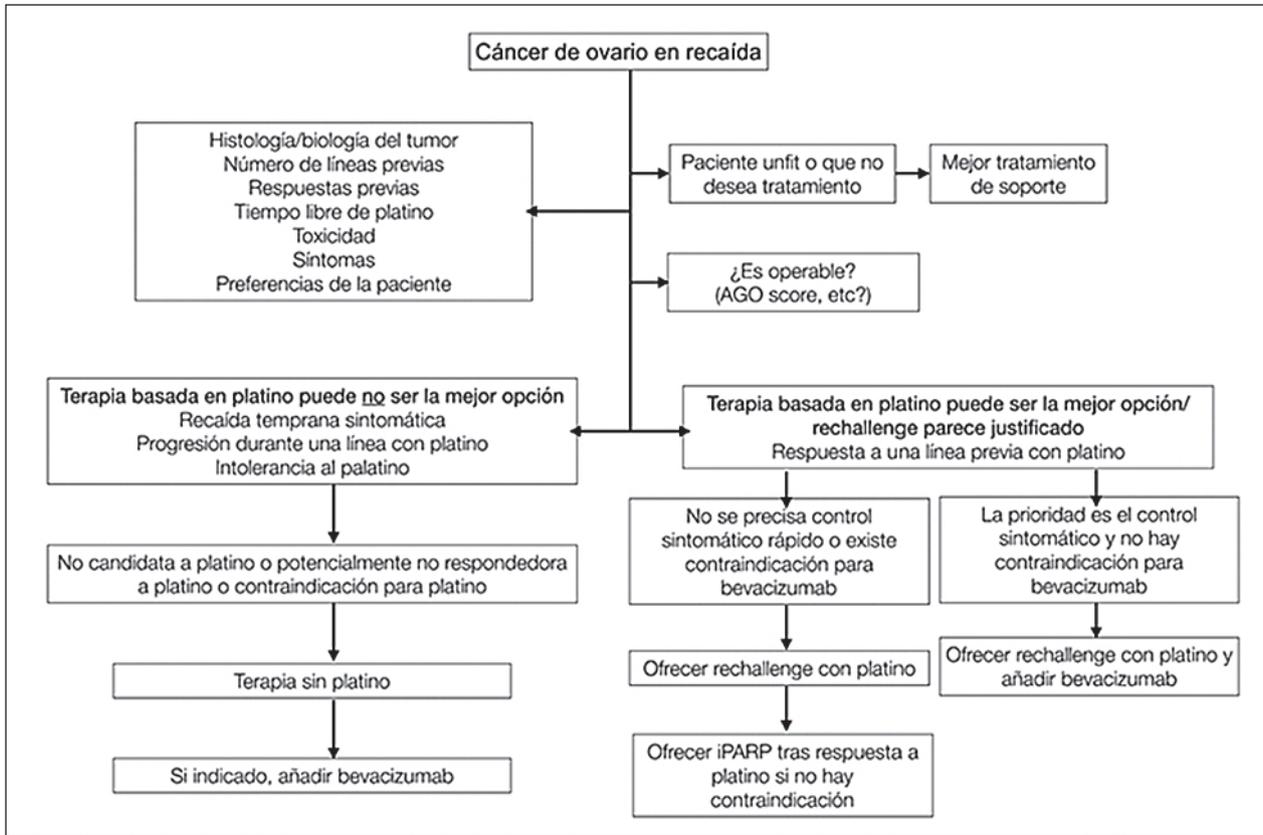


Fig. 1. Algoritmo para el manejo de la recaída en cáncer de ovario. Adaptado del Consenso ESMO-ESGO sobre recomendaciones del cáncer de ovario (1).

NOVA) y rucaparib (ARIEL3) aprobados con precio de reembolso para pacientes con mutación de BRCA, con resultados de eficacia similares (6,7) (Tabla I). Para pacientes sin mutación de BRCA, tenemos financiados únicamente niraparib y rucaparib. Tanto en los estudios NOVA y ARIEL 3, además de valorar si existía mutación en BRCA, se realizaron diferentes métodos para testar el estado del déficit de recombinación homóloga (HRD) (Myriad myChoice® HRD test, en el estudio NOVA y Foundation Medicine T5 NGS®, en el estudio ARIEL-3). Ambos estudios demostraron que, independientemente del status del HRD, la adición de PARPi de mantenimiento, suponía un beneficio para las pacientes, siendo el de mayor magnitud las pacientes con mutación de BRCA y déficit de recombinación homóloga. A su vez, rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino (6,7).

Anotar, que en ASCO 2020, el Dr. Poveda presentó los datos de supervivencia global del estudio de (SOLO2),

observándose un incremento de la mediana de supervivencia de 12,9 meses de olaparib en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con recaída platino-sensible y mutación de BRCA con respecto a placebo ([HR] = 0,30; $p < 0,0001$), y confirmando este fármaco como primer PARPi en lograr este *end-point* (8).

Por otro lado, no hay que olvidar que en pacientes en recaída platino-sensible (6-12 meses) no candidatas a carboplatino, ya sea por hipersensibilidad o que claramente necesitan una recuperación más larga asociada a su toxicidad, la combinación de trabectedina (1,1 mg/m²) + PLD (30 mg/m²) reflejó una supervivencia global similar a carboplatino + PLD (21,5 y 21,3 meses respectivamente) (HR 1,1), en el estudio fase III (INOVATYON) presentado en ESMO 2020 por la doctora Nicoletta Colombo, siendo una opción a poder considerar en ese subgrupo de pacientes (9).

Para finalizar recalcar que, para una buena praxis en el manejo actual del cáncer de ovario, es mandatorio realizar al diagnóstico, el análisis del estado mutacional del BRCA en todos los tumores de ovario de histología no mucinosa (1), no solo por ser un predictor de respuesta a los inhibidores de PARP, sino por ofrecernos además información que puede tener repercusión a nivel familiar, suponiendo un elemento fundamental para poder asesorar a nuestras pacientes en el consejo genético.

TABLA I.

RESUMEN DE LOS DATOS DE EFICACIA EN (PFS) DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE INHIBIDORES DE PARP COMO MANTENIMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO EN RECAÍDA PLATINO-SENSIBLE (5,6)

<i>Clinical Trial</i>	<i>Subgroups</i>	<i>Study arms</i>	<i>PFS/months (95 % CI)</i>	<i>HR (95 % CI)</i>	<i>p value</i>
Study 19 ^a	HGSOC	Olaparib vs. placebo	8.4 vs. 4.8	0.35 (0.25-0.49)	< 0.001
	g/sBRCAmt	Olaparib vs. placebo	11.2 (8.3-NC) vs. 4.3 (3.0-5.4)	0.18 (0.10-0.31)	< 0.0001
SOLO ^a	gBRCAmt	Olaparib vs. placebo	19.1 (16.3-25.7) vs. 5.5 (5.2-5.8)	0.30 (0.22-0.41)	< 0.0001
NOVA ^b	gBRCAmt	Niraparib vs. placebo	21.0 vs. 5.5	0.27 (0.17-0.41)	< 0.001
	Non-gBRCAmt / HRD-carcinoma	Niraparib vs. placebo	12.9 vs. 3.8	0.38 (0.24-0.59)	< 0.001
	Non-gBRCAmt	Niraparib vs. placebo	9.3 vs. 3.9	0.45 (0.34-0.61)	< 0.001
ARIEL3 ^a	g/sBRCAmt	Rucaparib vs. placebo	16.6 (13.4-22.9) vs. 5.4 (3.4-6.7)	0.23 (0.16-0.34)	< 0.0001
	HRD carcinoma	Rucaparib vs. placebo	13.6 (10.9-16.2) vs. 5.4 (5.1-5.6)	0.32 (0.24-0.42)	< 0.0001
	ITT population	Rucaparib vs. placebo	10.8 (8.3-11.4) vs. 5.4 (5.3-5.5)	0.36 (0.30-0.45)	< 0.0001

^aPFS valorada por investigador. ^bPFS valorada por revisión central independiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Colombo N, Sessa C, du Bois A. ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. ESMO 2019. Ann Oncol 2019;30:672-705.
- du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. ASCO20 Virtual Scientific Program; 2020;Abstract 6000.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30(17):2039-45.
- Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. Lancet 2003;361(9375):2099-106.
- Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: a prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG) (9330). Ann Oncol 2018;29(Suppl 8):viii332-viii358.
- Morgan RD, Clamp AR. PARP inhibitors in platinum-sensitive high-grade serous ovarian. Cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2018;81:647-58. DOI: 10.1007/s00280-018-3532-9
- Arend R, Westin SN, Coleman RL. Decision analysis for secondline maintenance treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a review. International Journal of Gynecologic Cancer 2020;30:684-94.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. ASCO 2020.
- Colombo N, et al. INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. ESMO 2020:Abstract LBA30.

¿Cuál es la secuencia óptima en el tratamiento de mantenimiento de la recaída del cáncer de ovario con opción de platino?

ANA SANTABALLA BERTRÁN

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es la causa principal de muerte por tumores malignos ginecológicos en el mundo occidental. Varios factores influyen en la alta mortalidad de esta neoplasia, pero el más determinante es que la mayoría de pacientes (70-80 %) se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad debido a la dificultad en el diagnóstico precoz.

Según los últimos datos ofrecidos por el informe de SEOM *Las cifras del cáncer en España 2020*, la estimación de nuevos números de casos en nuestro país de esta enfermedad para el año 2020 es de 3645 casos, lo que la posiciona como el octavo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres.

La historia natural del cáncer de ovario se caracteriza por una sucesión de múltiples recaídas, las cuales al principio tienen respuestas duraderas con intervalos libres de enfermedad prolongados, que se van acortando hasta producir la muerte de la paciente. Tradicionalmente el factor pronóstico y predictivo de respuesta más importante, y prácticamente único, en la recaída del cáncer de ovario lo constituía el intervalo libre de platino (ILP), es decir, el tiempo transcurrido desde la administración del último ciclo de platino hasta la recidiva o progresión de la enfermedad. Las recidivas ocurridas más allá de los 6 meses del último ciclo de platino se consideraban platino-sensibles, y las recaídas que se producen más tarde de los 12 meses del último platino son las que tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. Aunque la duración del ILP se correlaciona con la respuesta a la quimioterapia posterior a base de platino, este sistema de clasificación probablemente necesite una adaptación a medida que se conoce más sobre el CO.

Ahora sabemos que, además del ILP, debemos considerar otros factores a la hora de seleccionar la mejor secuencia terapéutica en la recaída (tipo histológico, el

estado mutacional de BRCA1/2, tipo de recaída, tratamientos previos recibidos, toxicidades residuales y las preferencias de la paciente).

Con estos factores en mente, el paradigma rígido clásico ya no parece aplicable a pacientes con una recurrencia sensible al platino. Teniendo esto en cuenta, el Gynecologic Cancer Intergroup propuso utilizar una nueva nomenclatura para describir a los pacientes. Los pacientes se definirán por su intervalo libre de tratamiento: desde el último platino (ILp), desde el último no platino (ILnp) o agente biológico (Ib). Posteriormente, los pacientes se caracterizan como aquellos para quienes el retratamiento con platino es una opción y aquellos para quienes no lo es.

Con los datos de los que disponemos en la actualidad es mandatorio realizar la determinación del estado mutacional de BRCA1/2 en línea germinal y/o somática en todas las pacientes con cáncer de ovario de alto grado no mucinoso.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA CON OPCIÓN A PLATINO

En un paciente con la primera recaída, una de las preguntas iniciales es si se justifica una citorreducción secundaria. La citorreducción secundaria en pacientes seleccionadas aumenta la supervivencia global en base a los resultados del estudio DESKTOP III.

La base de tratamiento sistémico para estas pacientes es un doblete que contenga platino. Disponemos de cuatro opciones, igual de eficaces, con diferencias en el esquema y el perfil de toxicidad.

OPCIONES DE MANTENIMIENTO

El tratamiento de mantenimiento en pacientes que responden a la QT de inducción ha demostrado su eficacia en el CO. Diferentes estrategias, incluidos los an-

tiangiogénicos y los inhibidores de PARP (iPARP), han proporcionado una fuerte evidencia del efecto del tratamiento de mantenimiento. Se están realizando estudios que evalúan también otras estrategias de combinación con inmunoterapia.

ANTIANGIOGÉNICOS

El tratamiento con bevacizumab con combinaciones de platino seguido de mantenimiento con bevacizumab ha demostrado un beneficio significativo en la SLP en pacientes con recaída sensible a platino (Tabla I).

INHIBIDORES DE PARP

Los resultados de tres ensayos aleatorizados fase III (NOVA, SOLO2, ARIEL3) y un ensayo de fase II (Es-

tudio 19) demuestran el beneficio de los iPARP como tratamiento de mantenimiento en la recaída sensible a platino (Fig. 1).

La magnitud del beneficio es superior en las pacientes con mutaciones de BRCA y pacientes con déficit de la recombinación homóloga, aunque todos los subgrupos de pacientes se benefician.

Los pacientes que son candidatas a deben recibir una nueva QT de combinación con platino. Las recomendaciones del último consenso europeo son que en pacientes muy sintomáticas que no tienen contraindicaciones para bevacizumab, se podría considerar la combinación de QT con platino y bevacizumab.

Para las pacientes asintomáticas con una mutación de BRCA se podría considerar la quimioterapia a base de platino seguida de un iPARP.

A las pacientes que no tienen prioridad para una respuesta sintomática urgente, o en las que está contraindi-

TABLA I.

	<i>OCEANS</i>	<i>GOG 213</i>	<i>MITO 16</i>	<i>AGO-OVAR 2.21</i>
Ramas tratamiento	Carbo-gem +/- bev	QT +/- bev	QT +/- bev	Carbo-gem-bev vs. Carbo-DLP-bev
SLP (meses)	8,4 vs. 12,4	10,4 vs. 13,8	8,8 vs. 11,8	11,7 vs. 13,3
HR	0,48 (0,39-0,6)	0,63 (0,53-0,74)	0,51 (0,41-0,65)	0,81 (0,68-0,96)
SG (meses)	32 vs. 33,6	37,3 vs. 42,2	26,7 vs. 27,1	27,9 vs. 32
HR	0,95 (0,77-1,18)	0,83 (0,68-1,0)	1 (0,73-1,39)	0,81 (0,67-0,98)

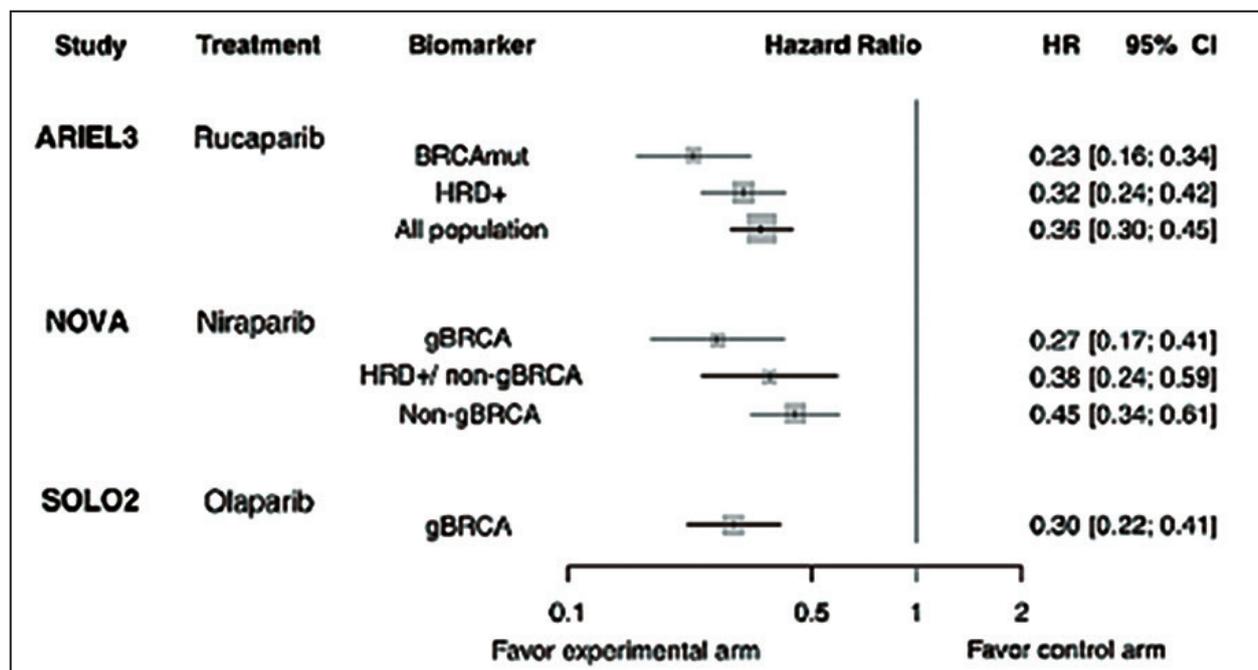


Fig. 1.

cado el bevacizumab se les debe ofrecer un inhibidor de PARP si responden a platino, independientemente de su estado de mutación BRCA.

Los ensayos en marcha están buscando combinaciones de agentes antiangiogénicos e iPARP como estrategias de mantenimiento y otros evalúan el impacto de uno o ambos de estos agentes en combinación con varios agentes inmunooncológicos como anti-PD1 / PDL1 o inhibidores de CTLA-4.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
2. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: the randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl).
3. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
5. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-61.
6. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
7. Colombo N, Sessa C, Dubois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019;0:1-33.

Importancia del aumento de supervivencias en pacientes luminales. Papel de los inhibidores de ciclina

CRISTINA HERNANDO MELÁ

Servicio Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia

El cáncer de mama es el responsable de la mayor mortalidad relacionada con cáncer entre las mujeres, ya que es el más comúnmente diagnosticado. Aunque la prevalencia es alta, la mortalidad ha ido descendiendo gracias a los avances terapéuticos. Es una enfermedad biológicamente diversa con varios subgrupos definidos según sus características genómicas o moleculares. A nivel clínico se definen habitualmente tres grupos con diferentes necesidades terapéuticas, siendo aproximadamente el 60-65 % de los casos son tumores RH+ y Her2-, el 20-25 % tumores Her2+, y el 15-18 % tumores triple negativos. Alrededor del 5 % de las pacientes debutan con enfermedad metastásica *de novo* y de las diagnosticadas en estadios tempranos el 20-25 % presentarán recurrencia a distancia a pesar del tratamiento inicial. Para estas pacientes el tratamiento sistémico es la principal opción.

La supervivencia global media del cáncer de mama metastásico en nuestro medio para las pacientes con tumores RH+ y Her2- es de 38 meses; en este subgrupo de pacientes, el 30-35 % de las pacientes están vivas más allá de los 5 años del diagnóstico de enfermedad diseminada. De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, la terapia endocrina es el pilar terapéutico para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, tanto por su eficacia como por su seguridad; la recomendación es el uso de tratamientos hormonales secuenciales excepto en los casos en que la extensión de la enfermedad es amenazante para la vida de la paciente, o cuando hay una afectación visceral importante o muy sintomática. Las pacientes con cáncer de mama metastásico tienen opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico, por lo que es importante que nuevos tratamientos que prolonguen el tiempo a la progresión se incorporen rápidamente al arsenal terapéutico disponible en este grupo de pacientes para ayudarlas a mantener su calidad de vida el máximo tiempo posible y a retrasar el inicio de la quimioterapia.

A pesar de la definición clínica y biológica de hormonodependencia, en torno a un 40 % de las pacientes son resistentes desde el inicio (resistencia natural o intrínseca) y el 100 % de las que responden terminan desarrollando resistencias al tratamiento hormonal (resistencia adquirida). En ese momento, frecuentemente las pacientes reciben quimioterapia, con baja o moderada actividad clínica y habitualmente asociada a una toxicidad significativa. El conocimiento de la biología del RE y de sus mecanismos de resistencia nos ha llevado a abrir líneas de investigación para prevenir la resistencia o revertir la sensibilidad del tratamiento endocrino.

La pérdida de regulación del ciclo celular por alteraciones de la vía ciclina CDK4/6-retinoblastoma es frecuente en el cáncer de mama luminal, y esta observación ha llevado a la identificación de CDK4/6 como una nueva diana terapéutica. Se han buscado inhibidores de CDK4-6 (CDK-i) para restaurar el control del ciclo celular. Han demostrado incrementar, de forma estadísticamente significativa y clínicamente manejable, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuestas objetivas e, incluso en algún escenario, la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama metastásico RE+/HER2-.

El desarrollo de los inhibidores de CDK4/6 y su introducción en la práctica clínica, los CDK-i, ribociclib, abemaciclib y palbociclib, se han posicionado de forma consistente en el tratamiento de primera y segunda línea en cáncer de mama recurrente o metastásico luminal representando sin duda un importante avance en el arsenal terapéutico en este subgrupo de pacientes.

En la selección del mejor tratamiento endocrino influye el estado hormonal de la paciente, debiéndose realizar una adecuada diferenciación entre la paciente premenopáusica y la posmenopáusica. La selección de líneas posteriores de hormonoterapia viene determinada por el

beneficio obtenido en la línea previa y por el tipo de tratamiento hormonal empleado. Pero uno de los pilares en la elección del tratamiento son tanto la supervivencia como la calidad de vida.

En cuanto a los datos en supervivencia global que disponemos hasta la fecha de los distintos fármacos tenemos datos positivos y estadísticamente significativos en tres ensayos fase III (Fig. 1).

Palbociclib, añadido a la terapia habitual, mejora la supervivencia libre de progresión tanto en pacientes no previamente tratadas como previamente tratadas sin empeorar la calidad vida. Palbociclib, en el ensayo PALOMA-2 valoró la eficacia del fármaco en mujeres posmenopáusicas que no habían recibido terapia sistémica previa. Actualmente todavía no se dispone de los datos de SG provenientes de este ensayo en primera línea. El ensayo PALOMA-3, en segunda línea, no ha mostrado una diferencia significativa en SG. En el ensayo PALOMA-3 todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo; el 34 % de las pacientes había recibido una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada y el 60 % había recibido más de un tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario.

Abemaciclib ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de mama HR+/HER2- en estadios avanzados. En primera línea (Monarch 3) se evaluó principalmente en combinación con inhibidores de la aromatasas y en pacientes con tratamiento hormonal previo o en recaída temprana tras (neo)adyuvancia (MONARCH-2), asociado a fulvestrant. El ensayo clínico fase III, MONARCH-2, presentó un diseño doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el uso de abemaciclib en combinación con fulvestrant, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2- previamente tra-

tadas con terapia endocrina. En el momento del corte, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de los dos brazos. La HR fue de 0,85 (IC95 %: 0,60 a 1,22). Posteriormente, se actualizaron en junio de 2019, disminuyendo la HR a 0,757 (0,606 a 0,945) y obteniéndose unas medianas de SG de 46,7 meses para el grupo de abemaciclib y 37,3 meses para el del control.

Ribociclib, en el contexto del tratamiento en 1.ª línea de la enfermedad avanzada en mujeres postmenopáusicas (estudio MONALEESA-2), en combinación con letrozol ha demostrado superioridad frente a letrozol en términos de supervivencia libre de progresión, tanto en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento hormonal para la enfermedad avanzada como en las que sí lo habían recibido en el ámbito de la adyuvancia. Los datos de supervivencia global de este estudio son aún inmaduros. En cambio, si se disponen de resultados estadísticamente significativos de supervivencia global del estudio MONALEESA-3 y MONALEESA-7.

En el estudio MONALEESA-3, ensayo clínico fase III multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego, se aleatorizaron 726 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+/HER2- que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo o bien que habían recibido como máximo una línea de tratamiento endocrina previa para enfermedad avanzada a recibir la combinación de ribociclib y fulvestrant o fulvestrant más placebo. El estudio logra su objetivo primario de supervivencia libre de progresión después de alcanzarse 361 progresiones con un tiempo mediano de seguimiento de 20,4 meses. La combinación con ribociclib muestra una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente superior (20,5 vs. 12,8 meses HR: 0,593 IC95 % 0,480-0,732). Recientemente han sido

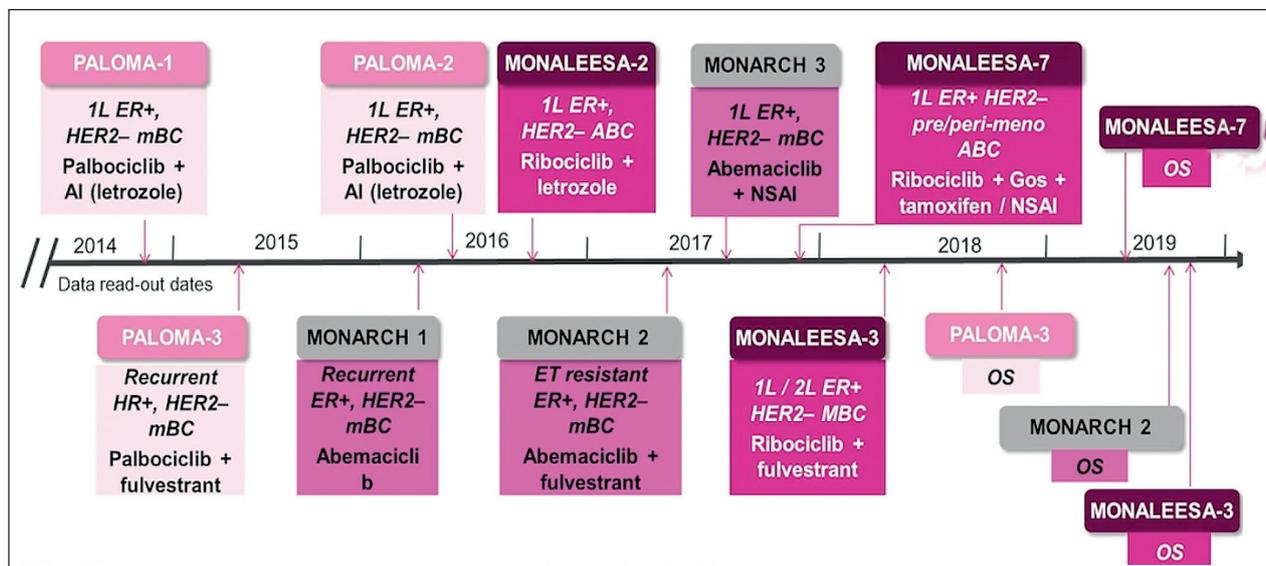


Fig. 1.

publicados los resultados de supervivencia global que muestran beneficio a favor de la combinación ribociclib y fulvestrant. Con una mediana de seguimiento de 39,4 meses, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de ribociclib más fulvestrant y fue de 40 meses en el brazo de fulvestrant en monoterapia (HR: 0,72, IC 95 % 0,568-0,924 p = 0,0045). La supervivencia global estimada a los 42 meses es del 57,8 % en el brazo de la combinación frente al 45,9 % en el brazo de fulvestrant monoterapia. La tasa de respuesta global (32 % vs. 21 %) y tasa de beneficio clínico (70 % vs. 63 %) fueron significativamente superiores para la combinación con ribociclib.

En el estudio MONALEESA-7 se incluyeron mujeres pre o perimenopáusicas, con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable RH+/HER2-, en primera línea de tratamiento hormonal para enfermedad avanzada. El estudio logra cumplir el objetivo primario después de 318 eventos de progresión con una mediana de seguimiento de 19,2 meses. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con ribociclib (Hazard-ratio 0,553 IC95 %: 0,441-0,694) con una mediana de supervivencia libre de progresión de 23,8 meses para ribociclib frente a 13,0 de la rama control. En el estudio MONALEESA-7 en pacientes pre o perimenopáusicas, también se muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con ribociclib en supervivencia global (HR 0,71, IC95 % 0,54-0,95 con un valor de p unilateral estratificado Long-rank de 0,00973).

Será interesante disponer de datos más maduros de los distintos estudios y combinaciones con un mayor número de eventos que confirmen el beneficio observado en supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Las Cifras del Cáncer en España 2018. SEOM. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf. Acceso febrero 2018
2. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166(1):41-54.
3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-39.
4. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J* 2018;379(20):1926-36.
5. Sledge GWJ, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivov X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. septiembre de 2017;35(25):2875-84.
6. Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivov X, et al. MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2019;20(suppl_5):v851-934. 7.
7. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivov X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;Sep 29.
8. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M, Im S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;JCO2018789909. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
9. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514-24.
10. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307-16.

Avances en el tratamiento de la enfermedad luminal

MIGUEL MARTÍN JIMÉNEZ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico (CMM) receptor hormonal positivo/HER2 negativo (HR+/HER2- en adelante) presenta unas características clínicas y biológicas que lo diferencian de otros subtipos de cáncer de mama. Los tumores HR+/HER2- metastásicos usualmente cursan con un crecimiento lento, y muy rara vez se asocian con la denominada crisis visceral en su recaída o en el debut de la enfermedad.

La enfermedad es inicialmente sensible a la terapia hormonal en más de las dos terceras partes de los casos, y a menudo responde a varias líneas de terapia hormonal aunque, a la larga, la práctica totalidad de las enfermas desarrollan enfermedad refractaria al tratamiento endocrino.

El sitio más frecuente de metástasis en la primera recurrencia es el hueso, seguido de tejidos blandos y vísceras.

TRATAMIENTO

El CMM HR+/HER2- no es una enfermedad curable (salvo alguna rarísima excepción), por lo que los objetivos del tratamiento son aumentar la supervivencia y evitar las complicaciones asociadas al tumor (fracturas óseas, compresión medular, hipercalcemia, derrames serosos masivos, etc.) junto a la mejor calidad de vida posible.

Dado que el CMM HR+/HER2- es incurable, todas las guías terapéuticas recomiendan una secuencia terapéutica en la que los tratamientos menos tóxicos (que pueden además ser los más efectivos) se utilicen inicialmente. La única excepción a esta recomendación sería la denominada crisis visceral, en la que se precisa una regresión rápida del tumor ante el compromiso vital de la paciente,

por lo que se recomienda tratamiento con quimioterapia. En el resto de situaciones, la recomendación es empezar el tratamiento con una terapia hormonal (asociada o no a reversores de la resistencia endocrina, como los inhibidores de mTOR, PI3K o CDK 4/6) en lugar de utilizar quimioterapia.

TRATAMIENTO HORMONAL CLÁSICO

El tamoxifeno, el primer fármaco endocrino disponible, es activo tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de aromatasas (IA) no esteroideos de tercera generación (anastrozol, letrozol) se mostraron superiores al tamoxifeno y lo reemplazaron como terapia endocrina de primera línea. Exemestano, un IA esteroideo y fulvestrant 250 mg fueron comparados en pacientes pretratadas con IA no esteroideos y fueron de eficacia similar. Finalmente, se puso en evidencia que una dosis de fulvestrant de 500 mg era más eficaz que la inicialmente aprobada de 250 mg y que, con dicha dosis, fulvestrant era superior a anastrozol como primera línea de tratamiento endocrino en mujeres no pretratadas con hormonas.

Con el uso de IA como primera línea de tratamiento de las mujeres con CMM HR+/HER2-, se ha descrito una mediana de supervivencia en mujeres postmenopáusicas próxima a los 4 años desde el momento de la recurrencia.

RESISTENCIA ENDOCRINA

Cuando el CMM HR+/HER2 se trata con agentes hormonales en monoterapia, tarde o temprano aparece una resistencia al tratamiento.

Se han propuesto numerosos mecanismos productores de resistencia endocrina, incluyendo pérdida de expresión del receptor de estrógeno, mutaciones en el gen que codifica el receptor de estrógeno alfa (ESR1), activación de vías de señalización celulares alternativas (HER2/EGFR, mTOR, PI3K), y activación postranscripcional (mutaciones de MYC, sobreexpresión de ciclinas, liberación exacerbada de VEGF con neoangiogénesis), etc.

Diversas estrategias de combinación de hormonas con otros fármacos se han ensayado para retrasar la aparición de resistencia endocrina o para revertirla una vez aparecida.

INHIBIDORES DE mTOR

El estudio BOLERO-2 testó la hipótesis del doble bloqueo del receptor estrogénico y mTOR, aleatorizando 724 pacientes con CMM HR+/HER2- a recibir exemestano o exemestano más everolimus, un inhibidor de mTOR, tras progresión a IA. La mediana de SLP fue de 2,8 meses con exemestano y 6,9 meses con la combinación (*hazard ratio* para SLP, 0,43; $p < 0,001$).

INHIBIDORES DE CDK 4/6

Los inhibidores de CDK4/6 mostraron su actividad en modelos experimentales de cáncer de mama esencialmente RH+ y han supuesto una revolución en el tratamiento del CMM HR+/HER2 por su gran eficacia en combinación con terapia endocrina. En el momento actual, tres fármacos de esta clase se encuentran disponibles comercialmente.

Tanto palbociclib como ribociclib y abemaciclib, en combinación con terapia endocrina (usualmente IA en primera línea y fulvestrant en segunda línea) han incrementado significativamente la supervivencia libre de progresión en ambas líneas, con aceptable tolerancia. Abemaciclib y ribociclib se han asociado además con un incremento en supervivencia global estadísticamente

significativo, mientras que el palbociclib en segunda línea ha mostrado una tendencia estadísticamente no significativa.

Por su enorme eficacia, los inhibidores de CDK 4/6 han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama luminal metastásico.

INHIBIDORES DE PI3K

Las mutaciones activadoras de PIK3CA, el gen que codifica la proteína PI3K, están presentes en cerca del 40 % de las enfermas con cáncer de mama HR+/HER2-. Estas mutaciones condicionan una hiperactivación de la isoforma alfa de PI3K que se ha asociado a resistencia al tratamiento endocrino. Alpelisib es un inhibidor selectivo oral de PI3K-alfa que ha demostrado actividad en combinación con terapia endocrina en CMM.

El estudio SOLAR-1 comparó alpelisib más fulvestrant con placebo más fulvestrant en mujeres con CMM previamente tratadas con IA. Cerca del 6 % de las enfermas había recibido también previamente inhibidores de CDK 4/6. En la cohorte de pacientes con tumores mutados, el *hazard ratio* de SLP fue de 0,65 en favor de fulvestrant más alpelisib ($p < 0,001$). Las medianas de SLP fueron de 11 meses (alpelisib) y 5,7 meses (placebo).

ESTUDIOS ADYUVANTES

Tres estudios adyuvantes con inhibidores de CDK 4/6 han sido comunicados hasta ahora. Dos de ellos (PALLAS y PENELOPE B) utilizaron palbociclib en combinación con terapia endocrina estándar y no mostraron mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iSLE) con relación a la terapia endocrina aislada. Por el contrario, el estudio MONARCH-E encontró un aumento significativo de iSLE al asociar abemaciclib a terapia endocrina frente a terapia endocrina aislada, aunque el seguimiento del estudio es aún corto.

Construyendo el futuro para las pacientes con cáncer de mama metastásico: cuando la mutación importa

MANUEL RUIZ BORREGO

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La enzima pi3k, fofatidilinositol 3 quinasa, cataliza una reacción de fosforilización, en una cascada de señalizaciones que tiene un papel esencial en fenómenos biológicos como el crecimiento celular y la supervivencia, ambos claramente relacionados con el cáncer (1), el conocimiento de su papel como un oncogén (2) abrió la puerta a una nueva era de tratamiento de las enfermedades neoplásicas ya que disponíamos de una teórica nueva diana terapéutica.

Se trata realmente de una familia de enzimas dividida en tres subgrupos según su preferencia de sustratos; la clase I es la que está más relacionada con los procesos de crecimiento asociados al cáncer. Cada molécula tiene 2 subunidades, una regulatoria y otra enzimática; de esta a su vez hay 4 isoformas: alfa, beta, gamma y delta; la isoforma alfa es la que más comúnmente está alterada en los tumores sólidos.

El enzima se encuentra en el centro de una serie de reacciones clínicas que constituyen toda la cascada de señalización entre la membrana celular y el núcleo: tras la activación desde el receptor por una serie de sustratos, cataliza la conversión de Pip2 en Pip3; esta reacción está regulada negativamente por PTEN. Por otra parte Pip3 y mTORC2 activan AKT poniendo en marcha una serie de proceso biológicos complejos como crecimiento, proliferación y angiogénesis, la mutación-sobreexpresión de la enzima está relacionada por tanto con los procesos neoplásicos (Fig. 1).

Desde hace unos años se han desarrollado diferentes fármacos con carácter diana que actúan en diferentes puntos de la vía de señalización pi3k (3); además alguno de estos fármacos pueden tener una actividad específica frente a subunidades enzimáticas específicas, consiguiendo así además de una mayor eficacia, un mejor perfil de toxicidad. Este es el caso de alpelisib; se trata de un inhibidor pi3k específico de la subunidad alfa que ha demostrado su eficacia en pacientes

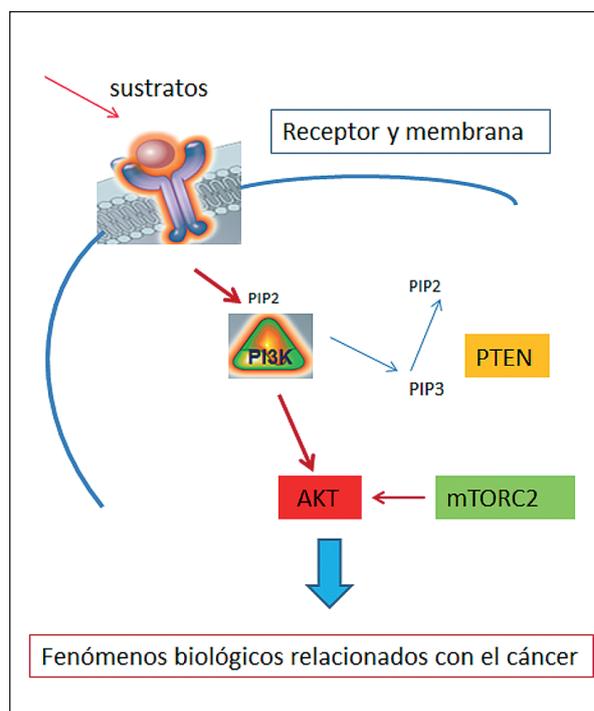


Fig. 1.

con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos que han progresado a un tratamiento hormonal previo y presentan mutación pi3k (ensayo SOLAR-1) (4) (Fig. 2). Además ya se han comunicado los primeros resultados del ensayo BYLIEVE, que confirman la eficacia de alpelisib en las pacientes que han recibido tratamiento con inhibidores de ciclinas, población esta que constituye la población real tratada en primera línea de tratamiento en la enfermedad avanzada receptores hormonales positivos en el momento actual.

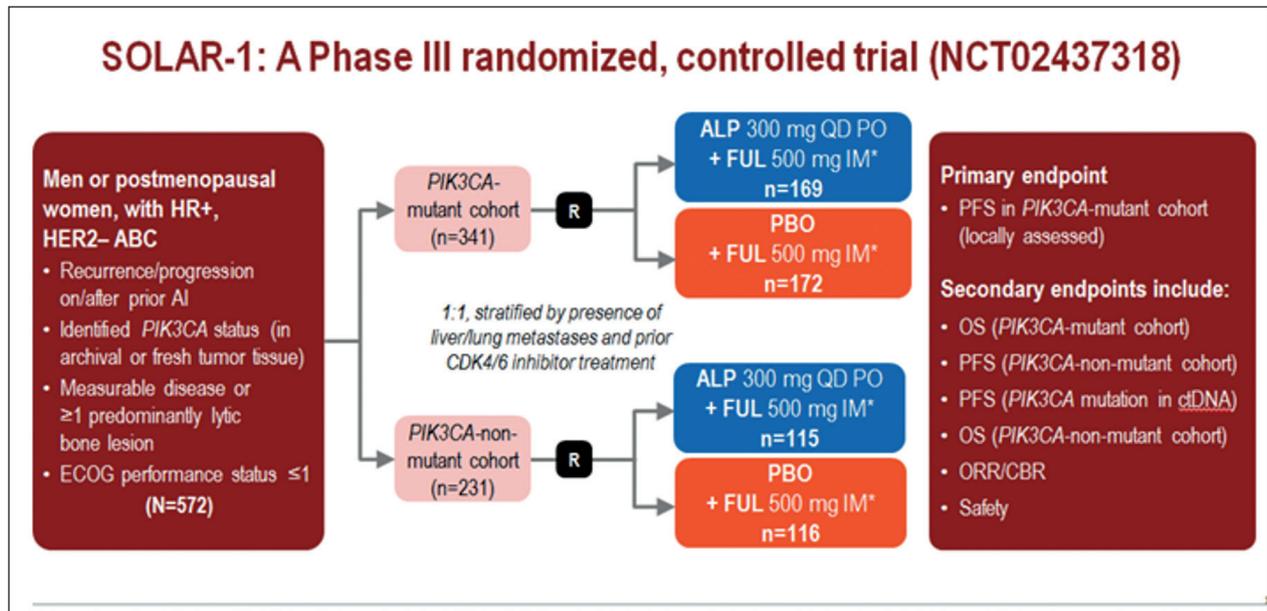


Fig. 2.

El diagnóstico de la mutación pi3k, por tanto, constituye en la actualidad un punto de máximo interés. La identificación de esta mutación ofrece a las pacientes la posibilidad de un tratamiento dirigido eficaz con alpelisib, es decir, la mutación tiene un carácter predictivo de respuesta; además también ya existe un cierto consenso del carácter pronóstico de la mutación hecho que también aporta un valor añadido al conocimiento de la presencia de la mutación (5). Existe también una coincidencia por parte de los oncólogos acerca de la conveniencia del conocimiento inicial del estado mutacional en el momento del diagnóstico de la enfermedad diseminada de manera que pueda planificarse así mejor la secuenciación del tratamiento dirigido añadido al tratamiento hormonal (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The Pi3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1075-83.
2. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2052-62.
3. Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Taberenero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors *Mol Cancer Ther* 2014;13(5):1021-31.
4. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929-40.
5. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al Outcome and molecular landscape of patients with *PIK3CA*-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3):377-86.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2019.

Novedades en el abordaje del cáncer de mama Her2+. ¿Cómo podemos hacer más por las pacientes?

BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia - INCLIVA. Valencia

El cáncer de mama (CM) Her2+ representa un 15 % del total de los CM que son diagnosticados anualmente. Es posiblemente el subtipo de cáncer de mama que más ha cambiado su historia natural en los últimos años, siendo también el paradigma de la medicina de precisión al demostrar cómo la identificación de un marcador biológico (la sobreexpresión de la proteína Her2) y el desarrollo gracias a los avances en investigación de fármacos dirigidos contra dicha diana, puede conseguir cambiar la historia natural de este subtipo de CM, mejorando significativamente el pronóstico y la supervivencia de las pacientes con este subtipo de cáncer de mama. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos contra la diana Her2, al tiempo que también se ha avanzado en el conocimiento molecular de este subtipo de CM, identificando nuevas dianas que nos pueden ayudar a mejorar la eficacia y vencer las resistencias de los tratamientos ya existentes. El avance en el conocimiento de la biología de este subtipo de CM nos ha llevado también hacia lo que llamamos una desescalada terapéutica, porque no siempre más es mejor, sino que lo importante es dar el tratamiento óptimo a cada paciente. Es un modelo en la estrategia neoadyuvante y de selección de terapias en función de la respuesta a las mismas.

En este último año hemos tenido avances tanto en el escenario precoz como en enfermedad avanzada. Nos centraremos en esta charla en la enfermedad precoz.

Se presentaron los datos del EC PHERGAIN que investiga el papel del TACPET como herramienta diagnóstica para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante, al tiempo que en ese camino hacia la desescalada identifica un subgrupo de pacientes en los cuales podemos eliminar la quimioterapia, manteniendo únicamente el tratamiento anti-her2 asociado o no al tratamiento hormonal, en función de la sobreexpresión de los receptores hormonales .

Continúan las investigaciones en la búsqueda de biomarcadores para seleccionar las pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento neoadyuvante.

Se han actualizado datos sobre el beneficio del tratamiento adyuvante con TDM1 en aquellas pacientes que no consiguen RPC y su seguridad en la combinación con RT y tratamiento hormonal. El estudio Kaitlin comunicó sus datos y, si bien es un estudio negativo, refuerza la eficacia del doble bloqueo como tratamiento adyuvante en las pacientes de alto riesgo.

En el escenario neoadyuvante también se confirma la eficacia de una estrategia de tratamiento sin antraciclinas incluso en pacientes de alto riesgo, disminuyendo así la toxicidad cardíaca en estas pacientes.

Actualmente se están desarrollando muchos estudios y ensayos clínicos en el campo de la medicina de precisión para tratar de no solo aumentar la supervivencia de nuestras pacientes, sino también de ser capaces de seleccionar el mejor tratamiento para cada una de ellas, consiguiendo con ello no solo ser más eficaces, sino ser capaces de evitar toxicidad innecesaria.

Un paso más es el tratamiento del cáncer de mama precoz HER2+: la adyuvancia extendida

VEGA IRANZO GONZÁLEZ-CRUZ

Servicio Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Valencia. Departament de Medicina. Universitat de València. CIBERONC. Valencia

INTRODUCCIÓN

La amplificación y/o sobreexpresión del oncogén Her2 supone mayor agresividad clínica e histológica en cáncer de mama; mayor riesgo de diseminación linfática y hematogena; menor hormonodependencia; mayores tasas de recurrencia, metástasis cerebrales; y mortalidad asociada al cáncer de mama.

El desarrollo de tratamientos dirigidos frente a HER2 ha mejorado el pronóstico tanto de las pacientes con enfermedad metastásica como de las pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) y constituyen el paradigma de la Oncología de precisión y personalizada. Disponemos de terapias específicas anti-HER2 que han sido estudiadas en el contexto del tratamiento sistémico primario, bien solas o en combinación con quimioterapia u hormonoterapia, que han cambiado la historia natural de la enfermedad consiguiendo altas tasas de respuestas y beneficios a largo plazo.

Los primeros estudios en el contexto neoadyuvante para la enfermedad HER2 precoz demostraron que añadir trastuzumab a una quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos en estadios II-III aumentaba las tasas de respuesta patológica completa (RCp), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). El estudio NOAH, como referente, y el posterior metaanálisis, demostró el beneficio en la tasa de RCp, la tasa de cirugía conservadora de mama y la SLE. Recientemente, pertuzumab, otro anticuerpo monoclonal anti-HER2, ha sido aprobado para el tratamiento preoperatorio de las pacientes con cáncer de mama HER2+ tras publicarse los resultados de los estudios NeoSphere y TRYPHAENA al aumentar aún más la RCp.

Como hemos visto alcanzar una RCp, tras una terapia neoadyuvante se correlaciona con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+. Sin embargo, no hay regímenes adyuvantes específicos para

aquellas pacientes con CMP HER2+ en las que queda enfermedad residual tras la terapia neoadyuvante y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de recurrencia tumoral y menor supervivencia. Es en este escenario adyuvante de mal pronóstico donde incorporaremos TDM1 y neratinib con idea de rescatar a las pacientes y mejorar su supervivencia, ya que 1 de cada 4 recae.

Neratinib (Nerlynx®) es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica (ERBB) que bloquea la transducción de la señal del factor de crecimiento mitógeno mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de 3 receptores: del EGFR (codificado por ERBB1), de HER2 (codificado por ERBB2) y de HER4 (codificado por ERBB4) o sus heterodímeros activos con HER3 (codificado por ERBB3).

El ensayo clínico ExteNET en pacientes con cáncer de mama localizado estadios I (al menos T1c), II y III, que habían recibido tratamiento adyuvante con trastuzumab y no habían progresado al mismo, comparó el tratamiento con neratinib a dosis de 240 mg/día en dosis única continua durante un año frente a placebo. Este ensayo demuestra un beneficio absoluto de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) en el grupo de neratinib a 5 años del 5,1 % frente a placebo; y un beneficio absoluto de supervivencia global a 8 años del 2,1 %. De hecho, se observó un mayor beneficio en las pacientes con enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante (beneficios absolutos: SLEI a 5 años: 7,4 %; SG a 8 años: 9,1 %); ganglios positivos y sobreexpresión de receptor hormonal, donde llega a ser del 4,4 % tras un seguimiento mediano de 5,2 años. Además, en las pacientes con enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante los beneficios absolutos en SLEI a 5 años son del 7,4 % y en SG a 8 años del 9,1 %.

Con este estudio ExteNET, neratinib ha conseguido la aprobación tanto de la FDA como de la EMA, aunque

con indicaciones algo distintas. De acuerdo con la guía SEOM más reciente de octubre de 2018, con una categoría y grado de evidencia I,B consideraremos dar el tratamiento adyuvante extendido con neratinib en cáncer de mama localizado HER2+ tras un año de trastuzumab en pacientes con ganglios positivos y sobreexpresión de receptores hormonales. No hay datos acerca del beneficio en pacientes que hayan recibido tratamiento con pertuzumab previamente y serán datos de estudios de vida real los que nos arrojen luz en esta población.

En el último congreso europeo ESMO BREAST 2020, el Profesor Martin ha presentado un análisis exploratorio en mujeres con CMP HER2+ con receptor hormonal positivo tratadas con trastuzumab previamente, con o sin afectación ganglionar; y se ha visto que aquellas que recibieron un tratamiento de mayor duración con neratinib se obtiene mayor beneficio en comparación con las que lo interrumpieron antes de tiempo (≤ 3 meses). Las pacientes que interrumpieron de forma permanente neratinib lo hicieron principalmente debido a eventos adversos, más comúnmente a diarrea, aunque estos eventos generalmente se resolvieron poco después de suspender el tratamiento.

Si bien la diarrea es muy frecuente como efecto secundario del neratinib, como hemos comentado, y aparecía hasta en el 94,5 % de las pacientes en cualquier grado y en un 39,8 % en grado 3 en el estudio ExteNET, con un tratamiento preventivo adecuado puede ser menos frecuente como se ha visto en el estudio CONTROL. La tolerabilidad de neratinib mejora con profilaxis preventiva o introduciendo de forma gradual el fármaco de

acuerdo con las 5 cohortes exploratorias del estudio (con loperamida, con budesonida y loperamida, con colestipol y loperamida, con colestipol, o neratinib con escalada de dosis), de manera que todas las estrategias preventivas redujeron la tasa de diarrea grado 3, el criterio principal de valoración del estudio, en comparación con ExteNET (40 %) y no hubo ningún caso de diarrea grado 4. Las menores interrupciones de dosis por diarrea grado 3 en las múltiples cohortes del estudio CONTROL indican que un manejo proactivo de la diarrea secundaria a neratinib puede permitir que las pacientes permanezcan con el fármaco durante el año de tratamiento recomendado.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama precoz HER2+ es una enfermedad potencialmente curable, gracias a la cirugía, radioterapia y terapias sistémicas; pero, a pesar de los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento inicial, 1 de cada 4 pacientes recae y presenta metástasis a lo largo de la evolución de su enfermedad. Para minimizar este riesgo de recidiva precisamos avanzar en la investigación de tratamientos pre/posoperatorios que aumenten las tasas de curación.

La incorporación de trastuzumab y pertuzumab a la quimioterapia neo/adyuvante ha incrementado las tasas de respuesta completa patológica, la supervivencia libre de enfermedad y global de nuestras pacientes con cáncer de mama precoz HER2+.

El tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo

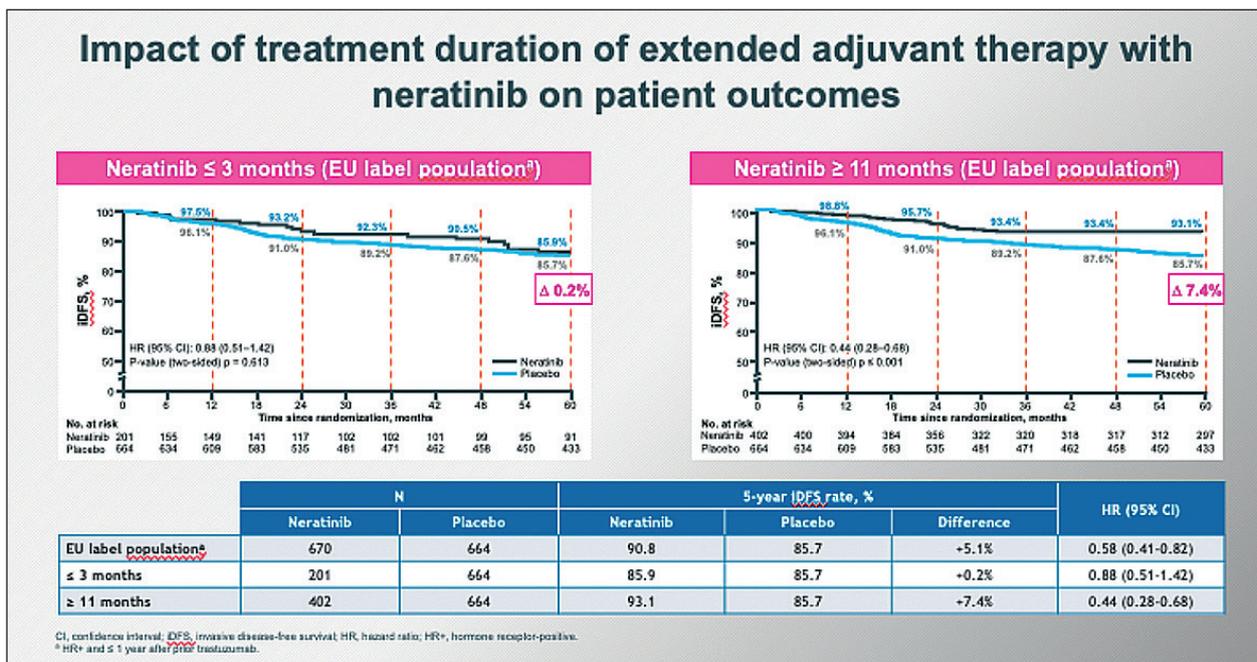


Fig. 1. Fuente: Martin M, et al. Impact of treatment duration of extended adjuvant therapy with neratinib on patient outcomes in early-stage HER2+ HR+ breast cancer after trastuzumab-based therapy ESMO BC 2020. Abstract 83P

y sobreexpresión o amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante en base de trastuzumab hace menos de un año en función de los datos del ensayo clínico ExteNET obtiene un beneficio absoluto de la supervivencia libre de enfermedad invasiva en el grupo de neratinib a 5 años del 5,1 % frente a placebo; y un beneficio absoluto de supervivencia global a 8 años del 2,1 %. Un manejo proactivo de la diarrea secundario a neratinib permite que las pacientes permanezcan con el fármaco durante el año de tratamiento recomendado.

De acuerdo con las guías clínicas nacionales e internacionales consideraremos dar Neratinib para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
2. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
4. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAE-NA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
5. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367e377.
6. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, et al; CONTROL Study Investigators. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol* 2020;31(9):1223-30. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.012
7. Martin M, et al. Impact of treatment duration of extended adjuvant therapy with neratinib on patient outcomes in early-stage HER2+ HR+ breast cancer after trastuzumab-based therapy ESMO BC 2020;abstract 83P.

El valor de la experiencia en CMM tras antraciclinas y taxanos

JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

International Breast Cancer Center (IBCC). Quiron Group. Barcelona

En los últimos años se ha observado un aumento significativo de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2-negativo, debido fundamentalmente a la introducción de nuevos tratamientos con impacto a nivel de este *endpoint*.

Diferentes estudios han demostrado que las pacientes afectas de CMM HER2-negativo pueden recibir múltiples líneas de tratamiento durante la evolución de la enfermedad metastásica, principalmente, en las pacientes con expresión de receptores hormonales, a diferencia de lo que sucede con las pacientes afectas de CMM triple-negativo, en las que es poco frecuente que reciban más de 4 líneas de tratamiento, y donde la eficacia se reduce de manera drástica a partir de la tercera línea de tratamiento (1).

En el manejo de las pacientes con CMM HER2-negativo se deben tener en cuenta múltiples factores que incluyen, entre otros, el ECOG, el subtipo molecular, la carga de enfermedad metastásica y la sintomatología/preferencia de las pacientes. Sin embargo, también es crítico realizar una revisión exhaustiva de los tratamientos oncológicos previos que ha realizado la paciente incluyendo la fecha de inicio y final de tratamiento, las dosis administradas, las toxicidades no resueltas derivadas de los mismos, la mejor respuesta al tratamiento (en el caso de que se administrara en el contexto de enfermedad avanzada) y el motivo de interrupción del tratamiento.

En general, se prefieren los tratamientos en monoterapia administrados secuencialmente, sobre todo en pacientes con expresión de receptores hormonales (2). Sin embargo, en las pacientes en las que sea crítico obtener una respuesta tumoral se debe considerar la combinación de diferentes tratamientos, al igual que en las pacientes con CMM triple-negativo, donde la evolución de la enfermedad es más agresiva y rápida, produciendo un deterioro clínico de las pacientes en líneas muy precoces.

Otro aspecto importante que se debe considerar es la selección y ajuste de la dosis de tratamiento. Para ello es fundamental tener en cuenta el ECOG, las dosis acumuladas de cada tratamiento (sobre todo en el caso de antraciclinas), las líneas previas de tratamiento, la función hepática y renal, conociendo el metabolismo y eliminación de cada tratamiento, y la reserva medular condicionada por el uso de tratamientos previos y la afectación metastásica de la médula ósea, con el objetivo de evitar una iatrogenia innecesaria (*primum non nocere*).

A priori, cualquier tratamiento oncológico que no haya sido interrumpido en el contexto de progresión de la enfermedad oncológica sería candidato a ser utilizado en una paciente con CMM. De ahí, que las consecuencias del uso previo de antraciclinas y taxanos sean completamente diferentes si estos tratamientos se han administrado en el contexto de enfermedad localizada o en el contexto de enfermedad avanzada. Así, que no es lo mismo la paciente previamente tratada con antraciclinas y taxanos que la paciente resistente a antraciclinas y taxanos.

Por lo tanto, en pacientes que hayan recibido tratamiento con antraciclinas y taxanos en el contexto de enfermedad localizada, y que hayan presentado una recurrencia de la enfermedad con un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses, se podría realizar un retratamiento con ambos agentes, dado que en los estudios pivotaes recientes con nuevas terapias dirigidas se permitió la inclusión de este tipo de pacientes. Incluso en pacientes que hayan recibido tratamiento con antraciclinas y taxanos en el contexto de enfermedad avanzada se podrían reutilizar estos agentes en el caso de que el motivo de interrupción no fuera la progresión de la enfermedad.

En las pacientes con CMM HER2-negativo resistentes al tratamiento con antraciclinas y taxanos existen diferentes tratamientos activos, pero entre todos ellos destacan la eribulina, la capecitabina y los agentes platinos.

Asimismo, es crítico considerar, tras cada progresión de la enfermedad oncológica, la inclusión de estas pacientes en ensayos clínicos.

El tratamiento con eribulina está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM que han progresado al menos un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada y que previamente han recibido tratamiento con antraciclinas y taxanos en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes. Eribulina ha sido el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en supervivencia global en este grupo de pacientes, con un perfil de toxicidad favorable, hasta la reciente irrupción de sacituzumab govitecan (3,4).

El tratamiento con capecitabina ha demostrado una elevada eficacia en pacientes con CMM HER2-negativo con unos efectos secundarios manejables y con la comodidad asociada de su administración oral. Clásicamente, la capecitabina ha sido incluida en el brazo control de muchos estudios clínicos desarrollados en pacientes con CMM HER2-negativo, y a su vez, se han llevado a cabo varios estudios usando combinaciones de tratamientos basadas en capecitabina. Es importante remarcar que la actividad de la capecitabina es superior en pacientes con CMM HER2-negativo con expresión de receptores hormonales, en las que es frecuente el uso en monoterapia, y más limitada en pacientes con CMM triple-negativo, por lo que se recomienda su administración en combinación en este grupo de pacientes.

El tratamiento con agentes platinos (cisplatino y carboplatino) se ha posicionado como una alternativa terapéutica frecuentemente utilizada en pacientes con CMM triple-negativo, debido al efecto antitumoral ampliamente demostrado de este grupo de agentes en este subtipo molecular. Es más frecuente su uso en combinación, sobre todo con gemcitabina, siendo el brazo control de muchos estudios clínicos con reclutamiento activo en este subtipo tumoral. También existe la posibilidad de su combinación con taxanos, sobre todo en pacientes que no hayan progresado previamente a este tratamiento.

Además de estos tratamientos, hay otros agentes disponibles como la vinorelbina, gemcitabina, irinotecán, nab-paclitaxel, esquemas metronómicos, etopósido oral, etc. Y en futuro próximo, sacituzumab govitecan (IMMU-132) en pacientes con CMM triple-negativo refractario.

Finalmente, ha sido un contexto en el que se han evaluado nuevas quimioterapias como vinflunina o etirinotecan pegol (NKTR-102) con resultados negativos (5,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zamora, et al. SABCS 2015.
2. Cardoso, et al. Ann Oncol 2020.
3. Cortes, et al. Lancet 2011.
4. Bardia, et al. NEJM 2019
5. Perez, et al. Lancet Oncol 2015.
6. Cortes, et al. Ann Oncol 2018.

Modelos predictivos de riesgo en tromboprofilaxis del paciente oncológico. ¿En qué situación estamos?

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN¹, MARÍA CARMEN VIÑUELA BENÉITEZ², MAGDALENA RUIZ ZAMORA-NO², LAURA ORTEGA MORÁN¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Múltiples ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que la tromboprofilaxis ambulatoria es una estrategia preventiva segura y eficaz en los pacientes con cáncer que reciben terapia antitumoral sistémica (1). Sin embargo, a pesar de la abundante y sólida evidencia disponible, tanto con heparinas de bajo peso molecular (2) y anticoagulantes orales directos (3), y de las recomendaciones de las principales guías clínicas internacionales (4), solo una minoría de pacientes susceptibles finalmente la reciben. Diversas causas se han sugerido para explicar este hallazgo, como el temor al sangrado asociado a la terapia anticoagulante, la ausencia de beneficio en supervivencia global, siendo sin duda la causa más relevante la carencia de modelos predictivos de riesgo que seleccionen a los pacientes candidatos de forma precisa.

Desde hace más de una década el *score* de Khorana (5) se ha convertido en el modelo predictivo de riesgo de referencia en el contexto de tromboprofilaxis extrahospitalaria, y en el modelo habitualmente recomendado por las guías clínicas (6). A pesar de haber sido extensamente validado, el *score* de Khorana presenta limitaciones significativas y su utilidad como herramienta para seleccionar pacientes candidatos a recibir tromboprofilaxis ambulatoria se ha cuestionado (incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en la categoría de alto riesgo suele ser inferior al 10 %).

En los últimos diez años se han desarrollado diferentes estrategias encaminadas a mejorar la capacidad de predicción ofrecida por el *score* de Khorana y obtener modelos más eficientes:

1. Una de las estrategias de mejora de los modelos predictivos ha sido modificar y/o añadir variables al *score* de Khorana (7) (Tabla I). Estudios recientes han demostrado una limitada utilidad de los modelos PROTECHT (8) y CONKO (9) en la capacidad de predicción del riesgo de ETV. Entre este grupo de

1. Una de las estrategias de mejora de los modelos predictivos ha sido modificar y/o añadir variables al *score* de Khorana (7) (Tabla I). Estudios recientes han demostrado una limitada utilidad de los modelos PROTECHT (8) y CONKO (9) en la capacidad de predicción del riesgo de ETV. Entre este grupo de

TABLA I.

NUEVOS MODELOS PREDICTIVOS BASADOS EN EL SCORE DE KHORANA

<i>Modelo de Viena (7)</i>	Este modelo añade dos variables al <i>score</i> de Khorana, la P-selectina y el D-dímero, mejorando la capacidad de predicción. Este modelo presenta dos limitaciones significativas, no ha sido validado y la P-selectina no está disponible en la práctica habitual lo que impide su aplicabilidad clínica
<i>Modelo PROTECHT (8)</i>	Se añade una variable al <i>score</i> de Khorana: tratamiento con quimioterapia basado en cisplatino, carboplatino y gemcitabina. Se asigna 1 o 2 puntos si el paciente recibe tratamiento con 1 fármaco o 2 puntos con la combinación. Este modelo tampoco ha sido validado
<i>Modelo CONKO (9)</i>	Se sustituye el ECOG <i>performance status</i> (≥ 2) por el índice de masa corporal ≥ 35 kg/m ² . Modelo aún no validado
<i>Modelo ONKOTEV (10)</i>	Este modelo incluye cuatro variables (se asigna 1 punto a cada una de ellas): enfermedad metastásica, compresión tumoral vascular o linfática, historia de ETV previa y <i>score</i> de Khorana > 2 puntos. Este <i>score</i> ha sido recientemente validado

modelos, el más prometedor es el score ONKOTEV (10) que añade al *score* de Khorana tres variables muy relevantes en la estimación del riesgo de trombosis asociada a cáncer (estadio, historia previa de ETV y la compresión tumoral vascular).

2. Modelos desarrollados específicamente en un único tipo de tumor: entre estos modelos destaca el score THROLY (11) desarrollado en linfomas que ha sido validado de forma independiente. Se han descrito otros modelos específicos de tumor en cáncer ginecológico, gliomas y tumores testiculares, todos ellos pendientes de validación.
3. Modelo predictivo (nomograma) basado en D-dímero y tipo de tumor (12): este modelo, desarrollado por el grupo de Ingrid Pabinger de Viena y validado externamente, propone un nomograma basado tan solo en dos variables, el tipo de tumor y el valor del D-dímero. Este nomograma está disponible de forma abierta en la página web de la Universidad de Viena y permite una estimación inmediata del riesgo mediante una calculadora *online*. Este modelo ha sido comparado recientemente en una cohorte española prospectiva con los modelos previamente descritos y parece ofrecer una mejor capacidad de predicción de riesgo de eventos sintomáticos en comparación con el *score* de Khorana, PROTECHT, CONKO y Viena.
4. Modelos clínicos que incluyen variables relacionadas con factores de riesgo de riesgo cardiovascular y enfermedad tromboembólica arterial (modelo COMPASS) (13). Este modelo clínico, a pesar de haber sido validado, ha generado notable incertidumbre en la manera de puntuar las variables incluidas en el modelo, otorgando la máxima puntuación de riesgo a pacientes con cáncer de mama y tratamiento hormonal en contexto adyuvante (por ejemplo, inhibidores de la aromatasa que no se han asociado significativamente al riesgo de trombosis venosa). La principal novedad de este modelo es la inclusión de variables habitualmente asociadas a la trombosis en el territorio arterial.
5. Valoraciones periódicas del riesgo en modelos basados en D-dímero (14): el análisis periódico a largo del curso clínico del cáncer mediante el D-dímero sugiere una mejora en la capacidad de predicción del riesgo.
6. Inclusión de biomarcadores: actualmente es el área de mayor interés y desarrollo en el campo de los modelos predictivos de riesgo. Además, estos modelos basados en biomarcadores parecen ofrecer la mayor capacidad de predicción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en comparación con los modelos clínicos clásicos. Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un modelo predictivo de riesgo de trombosis basado en 3 variables clínicas (tipo de tumor, estadio e índice de masa corporal) y

un perfil genómico (*genetic risk score*, GRS) (15). Este modelo clínico-genómico basado en 4 variables ha sido desarrollado en una cohorte española prospectiva (estudio ONCOTHROMB12-01) y posteriormente validado en la cohorte independiente de Viena-CATS del grupo de Pabinger. En el análisis multivariante el GRS se ha descrito como una variable independiente asociada al riesgo de trombosis venosa y, junto al tipo de tumor y estadio, se posiciona como una de las tres variables que tiene mayor impacto en el riesgo de enfermedad tromboembólica asociada a cáncer.

La recomendación actual de las principales guías clínicas es utilizar un modelo predictivo validado en la estimación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y en la selección de pacientes candidatos a tromboprofilaxis ambulatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica* 2020;105(3):838-48.
2. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2028-34.
3. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9.
4. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-e581.
5. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-7.
6. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arceles JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496-520.
7. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377-82.
8. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291-2.
9. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(41):2084-8.
10. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist* 2017;22(5):601-8.
11. Antic D, Milic N, Todorovic M, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016;91(10):1014-9.
12. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous throm-

- boembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289-e298.
13. Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017;22(10):1222-31.
 14. Alexander M, Ball D, Solomon B, Mac Manus M, Manser R, Riedel B, et al. Dynamic Thromboembolic Risk Modelling to Target Appropriate Preventative Strategies for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):50.
 15. Muñoz A, Ay C, Gritz E, López S, Font C, Pachón V, et al. A Clinical-genetic Risk Score to Predict Cancer-associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study in Two Independent Prospective Cohorts. Oral Communication OC 15.5. ISTH 2019: The XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Melbourne, Australia, July 6-10, 2019.

Anemia y cáncer

CARMEN BEATO ZAMBRANO

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Esta revisión nos presenta la anemia como causa de disminución de la calidad de vida del paciente con cáncer y probable factor con impacto en su supervivencia. Además, subraya su frecuencia en esta población: hasta un 67 % de los pacientes con cáncer presentará anemia en algún momento de su evolución (1).

La anemia relacionada con el cáncer es un problema multifactorial con componentes inmunes, nutricionales y metabólicos, por lo que sea hace necesaria la identificación rutinaria y protocolizada de las posibles causas reversibles que permita el adecuado empleo de las diferentes opciones terapéuticas disponibles para su corrección.

Aunque para establecer correctamente el diagnóstico de anemia pueden ser necesarias diferentes pruebas complementarias, en la mayor parte de los casos basta para detectarla un análisis de sangre que incluya un hemograma básico, estudio de ferrocínica (niveles de ferritina sérica y saturación de transferrina), bioquímica con creatinina y proteína C reactiva (2).. Dada la frecuencia con la que en nuestra especialidad precisamos la obtención de pruebas analíticas parece factible y poco costoso incluir este perfil de manera periódica en nuestra rutina.

Tras su diagnóstico, disponemos en la actualidad de diversas alternativas terapéuticas que nos permiten optimizar el manejo del paciente con cáncer y anemia, y nos ofrecen una oportunidad de soporte para facilitar el tratamiento activo, además de paliar síntomas tan comunes y poco llamativos para el oncólogo como la astenia.

En relación a los agentes estimuladores de la eritropoyetina, numerosos ensayos clínicos han demostraron la equivalencia en eficacia y seguridad entre los distintos AEE en cuanto a la disminución de las necesidades transfusionales en pacientes con anemia inducida por quimioterapia, produciendo una corrección más mantenida de la anemia, un menor riesgo que las transfusiones y una

mejoría de la calidad de vida (3,4). Sin embargo, el empleo de estos agentes disminuyó de forma considerable desde 2005 a partir de la publicación de datos que los relacionaban con una disminución de la supervivencia de los pacientes. Su uso hoy en día es desigual, probablemente en relación a este hecho.

En cuanto al hierro, es sabido que de su déficit se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia y una peor situación clínica. Además, incluso en ausencia de anemia, puede asociarse con un deterioro de la función física, debilidad y cansancio (5).

De manera general, se debe considerar el tratamiento con hierro en aquellos pacientes en tratamiento con quimioterapia que presenten una anemia de $Hb \leq 11$ g/dL o una disminución de $Hb \geq 2$ g/dL desde un nivel basal ≤ 12 g/dL (6).

El hierro puede ser administrado por vía oral o intravenosa. Aunque la forma oral es apropiada para la mayoría de los pacientes con anemia por déficit de hierro, muchos de ellos con anemia secundaria a quimioterapia no responden a su administración o bien pueden ser intolerantes o requerir dosis más altas de las que se pueden alcanzar con suplementación oral y eso indica que la terapia intravenosa es una mejor opción (7). Varios estudios publicados, en los que se utiliza suplementación férrica junto con AEE, sugieren que el hierro intravenoso es superior al oral para mejorar las tasas de respuesta de la hemoglobina (8,9).

La transfusión de CH en pacientes con cáncer está indicada en pacientes con anemia intensa y síntomas que requieren una recuperación rápida de la cifra de la hemoglobina y el hematocrito (10); esta elevación de los niveles y su correspondiente mejoría sintomática serán transitorias, por lo que debe investigarse siempre la etiología de la anemia y corregirla con medios conservadores, en lo posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig H, Van Belle S., Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Manejo de la anemia y déficit de hierro en pacientes oncológicos. José Muñoz Langa.
3. Aapro M, Beguin Y, Nüesch E, et al. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(4): iv96-iv110.
4. Leyland-jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly non-anemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72.
5. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74-8.
6. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1611-8.
7. Link H, Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie* 2013;36:266-272.
8. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer* 2014;22:2197-206.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. v.1.2018. 2017. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia
10. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann. Intern. Med* 2012;157:49-58.

COVID-19, trombosis y cáncer

ALBERTO CARMONA-BAYONAS¹, PAULA JIMÉNEZ-FONSECA²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ENCRUCIJADA TROMBOSIS, COVID-19 Y CÁNCER

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por un β -coronavirus, un virus de ARN monocatenario (SARS-CoV-2). La mayoría de individuos sufren una infección limitada, pero un subgrupo de alto riesgo desarrolla complicaciones graves, tales como insuficiencia respiratoria, respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico. Los enfermos oncológicos constituyen una población más vulnerable por el impacto de la comorbilidad y la inmunosupresión. La infección por SARS-CoV-2 es más frecuente en pacientes con cáncer con *odds ratio* 2,31 (IC 95 %, 1,89-3,02) (1). Un metaanálisis de 2922 pacientes con COVID-19 y cáncer ha reportado una tasa de mortalidad a 30 días del 30 % (IC 95 %, 25-35 %), con heterogeneidad substancial entre estudios, explicada por el tipo de cáncer, la edad, sexo, y el uso de terapias oncológicas (2).

La COVID-19 se asocia con enfermedad tromboembólica venosa (ETV), trombosis arterial y coagulación intravascular diseminada (3). La ETV es también frecuente en pacientes con cáncer, con incidencia acumulada entre el 7-20 %, asociándose con morbilidad y mortalidad elevada (4,5). La trombosis es un factor de mal pronóstico, tanto en pacientes con COVID-19, como población oncológica, en ambos casos tanto por el efecto directo del evento trombótico, como por la mayor agresividad del proceso subyacente (6). Aunque no puede descartarse un efecto sinérgico, en la actualidad aún no está claro que la infección por SARS-CoV-2 incremente aún más el riesgo trombótico, ya de por sí alto de la población oncológica (7).

MECANISMOS DE HIPERCOAGULABILIDAD EN LA NEOPLASIA Y COVID-19

Los mecanismos de trombogénesis por SARS-CoV-2 tienen nexos fisiopatológicos con la ETV asociada a cán-

cer. Ambas patologías coinciden en concitar un estado proinflamatorio, con liberación de citocinas proinflamatorias y procoagulantes como interleucina-1 o factor de necrosis tumoral α (8). Estas moléculas influyen en la mayor expresión de factores procoagulantes, tales como factor tisular, factor de von Willebrand, o inhibidor del activador del plasminógeno-1, y a la vez reprimen otros factores anticoagulantes como trombomodulina. La endotelitis difusa asociada a la COVID-19, y la netosis por cáncer o SARS-CoV-2 son otros actores importantes, junto con el resto de factores clínicos habitualmente implicados en la población oncológica (p. ej., uso de catéteres, quimioterapia, compresiones vasculares, deterioro funcional, etc.).

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON CÁNCER Y COVID-19

Las recomendaciones sobre tromboprofilaxis en la población oncológica con COVID-19 son similares a las del paciente sin COVID-19, aunque se realizan en un contexto de escasez extrema de datos específicos (9) (Tabla I). Hay que tener en cuenta que la mayoría de series han abordado el riesgo trombótico de pacientes hospitalizados, pero no hay prácticamente información sobre riesgo trombótico en población oncológica ambulatoria (3). La tromboprofilaxis primaria con heparina de bajo peso molecular (HBPM) no se recomienda de forma rutinaria para pacientes oncológicos ambulatorios, con o sin COVID-19. En la actualidad no es posible clasificar a estos individuos en función del riesgo trombótico. Sin embargo, la tromboprofilaxis primaria podría ser apropiada, en función del juicio clínico individual, para algunos pacientes en cuarentena por COVID-19 leve, en presencia de otros factores de riesgo trombótico substanciales, tales inmovilización, mala situación funcional, trombosis previa, etc., teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico (8). Los pacientes hospitalizados deben recibir

TABLA I.

MANEJO DE LA TROMBOSIS EN PACIENTES CON TROMBOSIS Y COVID-19

<i>Situación</i>	<i>Manejo</i>
Estudios de coagulación anómalos	Pueden proporcionar información pronóstica, tanto sobre la neoplasia como acerca de la COVID-19 No intervenciones indicadas por alteraciones aisladas en la coagulación
Tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios	No hacer de forma rutinaria Aceptable en casos seleccionados de alto riesgo basados en juicio clínico (p. ej., paciente inmovilizado en cuarentena, hipercoagulabilidad o trombosis previa, encamamiento, etc.)
Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados	Recomendada para todos los pacientes Posibilidad de administrar dosis intermedias a pacientes críticos
Tromboprofilaxis extendida tras el alta	Posibilidad de tromboprofilaxis extendida en casos de alto riesgo, según juicio clínico (p. ej., cirugía reciente, mala situación funcional, trombosis previa...)
Tratamiento de la ETV	Similar a la población oncológica general

tromboprofilaxis primaria estándar. En algunos centros se recomienda el uso de dosis intermedias (p. ej., profilaxis de alto riesgo), en particular en pacientes críticos, pero el balance de riesgo-beneficio de esta práctica es desconocido. No existe información específica sobre la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis extendida tras un ingreso por COVID-19. Sin embargo, en el enfermo oncológico, mantener la tromboprofilaxis durante 4-6 semanas tras el alta hospitalaria, puede ser razonable según el juicio clínico individual basado en la estimación del riesgo (trombosis previa, cirugía mayor reciente, etc.).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL PACIENTE CON COVID-19 Y CÁNCER

La terapia anticoagulante con HBPM o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es el pilar del manejo de la ETV en pacientes con COVID-19 y cáncer. En el caso de los ACOD hay que tener en cuenta la existencia de múltiples interacciones farmacológicas con la terapia específica de la COVID-19 (8), por lo que las HBPM pueden ser la familia de elección en este contexto. Las consideraciones específicas que complican la terapia anticoagulante en la población oncológica (p. ej., mayor riesgo de sangrado o retrombosis) deben sopesarse durante la administración de anticoagulantes.

CONCLUSIÓN

La ETV es frecuente en pacientes con COVID-19 y cáncer, lo que puede incrementarse por las cuarentenas, la falta de ejercicios y otras circunstancias específicas. La estrategia antitrombótica en este grupo se extrapola a partir de los principios generales para el manejo de la ETV en población oncológica. Sin embargo, hasta que

no existan datos de más calidad, el manejo debe individualizarse según el juicio clínico, para adaptarlo a circunstancias individuales de cada momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1108-10.
2. Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* 2020. DOI: 10.1002/cncr.33386
3. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995-2002.
4. Carmona-Bayonas A, Gómez D, de Castro EM, Segura PP, Langa JM, Jimenez-Fonseca P, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018–2019: First data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med* 2020. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.031
5. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Font C, Fenoy F, Otero R, Beato C, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modeling: The EPIPHANY Index. *Br J Cancer* 2017;116(8).
6. Carmona-Bayonas A, Paula Jiménez-Fonseca, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost* 2019;119(11):1849-59.
7. Patell R, Bogue T, Bindal P, Koshy A, Merrill M, Aird WC, et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2349-57.
8. Horowitz NA, Brenner B. Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19—Part I: Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer Patients with COVID-19. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2020. p. 785.
9. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA* 2020;324(24):2548-9.

Melanoma. Cambiando el paradigma de la enfermedad. ¿Cómo redefinimos el tratamiento con los nuevos avances desde los estadios precoces a los avanzados?

IVÁN MÁRQUEZ RODAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

No hay duda de que los avances tanto en enfermedad metastásica como en escenario adyuvante han supuesto un cambio a mejor en las expectativas de los pacientes con melanoma. Sin embargo, todo avance abre nuevas cuestiones no abordadas en el pasado.

Comenzando con la adyuvancia, al usarse los mismos fármacos que en la enfermedad metastásica, si un paciente tiene una recaída ¿qué hacemos? De momento no tenemos respuestas y tenemos que conformarnos con análisis *a posteriori* de los ensayos pivotaes o de grandes estudios observacionales. Uno de los estudios más interesantes a este respecto es el publicado recientemente por Owen y colaboradores, en el que analizan la evolución de 147 pacientes con recurrencia a adyuvancia basada en anti-PD1. Las conclusiones más importantes son que $\frac{3}{4}$ partes de los casos recaen durante la adyuvancia, siendo estos los que menos opciones tienen, especialmente si se intenta hacer un *rechallenge* con la misma terapia (1).

La tabla I resume, sin pretender ser ni mucho menos una recomendación reglada, algunas posibilidades de tratamiento posadyuvancia.

Una estrategia que puede optimizar el tratamiento en etapas no metastásicas de la enfermedad es la neoad-

yuvancia. Como ventajas *a priori*, estarían: posibilidad de iniciar tratamiento sistémico antes; permitir cirugía más sencilla; anticipar resistencia primaria, evaluando respuesta poscirugía; y una posible exposición antigénica mayor. Sin embargo podría haber unas contras, tales como (paradójicamente a la primera de las ventajas) un retraso de cirugía potencialmente curativa; que no sabemos la duración óptima; y que es un escenario, al menos en nuestro ámbito, menos frecuente que el adyuvante. Recomiendo al lector la revisión publicada por Testori (2) para profundizar en el tema.

Por último, una de las necesidades no cubiertas aún para los pacientes con melanoma es qué hacer cuando hay una recaída tras tratamiento con anti PD1. Si es un caso BRAF mutado y la terapia dirigida no ha sido usada, la respuesta es obvia: usar terapia dirigida. Sin embargo, en melanoma BRAF no mutado o tras el uso de ambas estrategias en BRAF mutado, actualmente no disponemos de terapia estándar. Existen múltiples ensayos clínicos en marcha y algunos ya con resultados reportados, destacando en esta presentación el uso de los TIL, la combinación de pembrolizumab y lenvatinib y las terapias intralesionales basadas en agonistas de TLR (3,4).

TABLA I.

Adyuvancia usada	Recaída durante o < 6 meses	Recaída después de 6 meses
Anti-PD1 BRAF nativo	Anti-CTLA-4 +/- anti-PD1	Anti-PD1 +/- anti-CTLA-4
Anti-PD1 BRAF mutado	IBRAF + IMEK	IBRAF + IMEK Anti-PD1 +/- anti-CTLA4
Terapia dirigida BRAF mutado	Anti-PD1 +/- anti-CTLA-4	Anti-PD1 +/- anti-CTLA-4 IBRAF + IMEK

Considerar RDT, rescate quirúrgico y ensayo clínico
Nivel de Evidencia IV, Grado de Recomendación C

Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes, tanto de toxicidad como de logística. Lo que es común a ellos es que, salvo tilsotolimod, el cual está pendiente de reportar resultados del ensayo aleatorizado en combinación con ipilimumab, ninguno tiene planteado en futuro próximo ensayos aleatorizados en segunda línea y la mayoría está saltando a la primera.

Recordar que, independientemente del escenario, siempre que sea posible la mejor opción es ofrecer un ensayo clínico. Los ensayos garantizan que el paciente reciba al menos la terapia estándar y puedan acceder a terapias innovadoras antes de su comercialización, además de permitirnos avanzar en el conocimiento de la enfermedad y sus opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, Palmieri DJ, Lee B, Ro-haan MW, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31(8):1075-82.
2. Testori AAE, Chiellino S, van Akkooi ACJ. Adjuvant Therapy for Melanoma: Past, Current, and Future Developments. *Cancers* 2020;12(7).
3. Márquez-Rodas I, Longo F, Rodríguez-Ruiz ME, Calles A, Ponce S, Jove M, et al. Intratumoral nanoplexed poly I:C BO-112 in combination with systemic anti-PD-1 for patients with anti-PD-1-refractory tumors. *Sci Transl Med* 2020;12(565).
4. Fernandez AMA, O'Day SJ, Merino L de la C, Petrella T, Jamal R, Ny L, et al. LBA44 Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. *Ann Oncol* 2020;31:S1173.

El valor de la combinación “ENCOBINI” en el tratamiento del melanoma metastásico BRAF+

RUBÉN DE TORO SALAS

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

La evolución del tratamiento del melanoma metastásico ha supuesto uno de los mayores hitos en Oncología de la última década. Si bien hace algo más de 10 años solo teníamos la posibilidad de tratar esta enfermedad con quimio o radioterapia, y con interleukina 2 en centros especializados, hoy tenemos ya consolidada la posibilidad de tratamiento con inmunoterapia y con terapia dirigida.

La inmunoterapia, bien sea con CTLA 4 y/o con anti-PD1, ha conseguido cifras de supervivencia impensables para los oncólogos que nos dedicamos a esta patología desde hace más de 20 años. Del mismo modo, el descubrimiento de que el 50 % de los melanomas presentan mutación en BRAF, y que esta mutación es responsable directo de la proliferación tumoral, dio pie a la sintetización de nuevas moléculas diana que actúan en esta mutación.

En la actualidad tenemos disponibles 3 combinaciones de tratamiento diana en este sentido, resultado de grandes estudios randomizados fase III: vemurafenib/cobimetinib (coBRIM), dabrafenib/trametinib (COMBI-V y COMBI-D) y encorafenib/binimetinib (COLUMBUS).

En estos estudios se comparó la efectividad de la combinación de un inhibidor de BRAF (iBRAF) y de MEK (iMEK), frente a la monoterapia de un iBRAF (todos tomaron como control el vemurafenib menos el COMBI-D, que usó el dabrafenib). En todos los casos se mostró mejoría en supervivencia libre de progresión y global (SLP y SG), tasa de respuesta global (TRG) e incluso de toxicidad. Tras los respectivos ensayos, los fármacos y las combinaciones fueron aprobados por las agencias regulatorias y a día de hoy podemos usarlas como tratamiento de primera línea o tras inmunoterapia, en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutados.

Sin embargo, nunca se ha comparado su efectividad en ensayo clínico (y no parece que se vaya a realizar un estudio comparativo), por lo que para decidir la elección de una combinación u otra, hemos de basarnos hoy en

día en datos de toxicidad, posible mayor ventaja en datos clínicos pero sin estudios comparativos, y desgraciadamente, por disponibilidad en nuestros centros en base a negociaciones económicas.

Como hemos comentado, poder tomar una decisión “más académica que económica”, hemos de basarnos en comparaciones indirectas analizando los estudios publicados. Este hecho no nos dará un nivel de evidencia elevado, pero puede sernos útil.

Centrándonos en la combinación encorafenib/binimetinib, ha sido la última en ser aprobada. El encorafenib, iBRAF, destaca en su farmacocinética con una supresión de BRAF más prolongada, precisa una menor concentración en el sustrato para inhibir la kinasa, y de manera interesante, presenta un índice paradójico (EC80/IC80) mayor. Tras el uso de iBRAF, se produce una elevación de ERK en el sustrato de manera inicial, que posteriormente al cabo de las horas se reduce. Esta elevación en las células sanas (elevación paradójica de ERK), parece que está en relación con el desarrollo de los carcinomas escamosos cutáneos que aparecen con el uso de estos fármacos, sobre todo si estas células portan mutaciones en RAS. La ventana entre la dosis necesaria con encorafenib para alcanzar la concentración inhibitoria (IC80) y para inducir la activación de ERK (EC80), es mayor que con vemurafenib (el que tiene la ventana más estrecha) y dabrafenib, por lo que disminuye la probabilidad de padecer estos tumores. De igual modo, la asociación al tratamiento de los iMEK, reduce también de manera importante la incidencia de tumores cutáneos escamosos.

En diferentes líneas celulares, encorafenib demostró mejor control de la tasa de crecimiento celular que vemurafenib (Tabla I).

Con respecto a la eficacia clínica, es difícil que podamos extraer conclusiones con suficiente evidencia sin ensayos de comparación directa, pero en ausencia de estos, podemos analizar los ensayos publicados. En la

TABLA I.

Parámetros	Encorafenib	Dabrafenib	Vemurafenib	Implicaciones para encorafenib
T1/2 de disociación, horas ¹	> 30 ¹	2 ¹	0,5 ¹	Una disociación más larga T1/2 se traduce en una supresión del objetivo prolongada
IC50 BRAF, µM ¹	0,0005 ¹	0,003 ⁴	0,1 ⁵	BRAF y BRAFV600E IC50 menores se traducen en una mayor potencia para inhibir la proliferación en concentraciones más bajas del fármaco
IC50 BRAFV600E, µM ¹	0,0004 ¹	0,0007 ⁴	0,04 ⁴	
Absorción oral ²	La ingesta oral retrasa la absorción pero no altera la exposición global del fármaco ⁶	La ingesta oral disminuye la tasa de absorción y prolonga la absorción del fármaco ³	No debe tomarse frecuentemente sin ingerir alimentos ⁶	Puede ser ingerido independientemente del consumo de alimentos
Índice paradójico (EC80/IC80) ³	50 ²	10 ²	5,5 ²	Un mayor índice paradójico se traduce en una ventana terapéutica más amplia para lograr la inhibición del tumor sin la activación paradójica del ERK

¹Delord JP, et al. *Clin Cancer Res* 2017; ²Adelmann, et al. *Oncotarget* 2016; ³Oullet, et al. *J Pharm Sci* 2013; ⁴FT – Tacimlar, CIMA; ⁵Poulidakos PI, et al. *Nature* 2010; ⁶FT – Zelboraf, CIMA.

tabla están resumidos los resultados. Solo seleccionamos los 3 que usan vemurafenb como comprador (excluyendo COMBI-D), para homogeneizar la comparación (Tabla II).

La media de SLP y TRG fue similar en los 3 estudios, aunque numéricamente fue algo superior en la combina-

ción de encorafenib/binimetinib. Los 3 ensayos fueron similares en cuanto a las características de los pacientes, aunque el ensayo de combinación con vemurafenib/cobimetinib, tenía más pacientes con elevación de LDH, conocido factor adverso. Sin embargo, destaca el hecho de que la PFS, TRG y SG del brazo de vemurafenib,

TABLA II.

EFFICACY OUTCOMES IN THE COMBI-V, COBRIM AND COLUMBUS TRIALS

Efficacy outcome	COMBI-v	CoBRIM	COLUMBUS
	D/T n = 352	V/C n = 247	E/B n = 192
PFS ^{*,†} , median (95 % CI), mo	11.4 (9.9-14.9)	12.3 (9.5-13.4)	14.8 (10.4-18.4)
HR (95 % CI)	0.56 (0.46-0.69)	0.58 (0.46-0.72)	0.49 (0.37-0.64)
ORR * (95 % CI), %	64 (59-69)	70 (64-75)	75 (68-81)
Median DOR * (95 % CI), mo	13.8 (11.0-NR)	13.0 (11.1-16.6)	16.2 ** (11,1-20,4)
Median OS (95 % CI), mo	25.6 (18.3-NR)	22.3 (20.3-NE)	33.6 (24,4-39,2)
HR (95 % CI)	0.69 (0.53-0.89)	0.69 (0.54-0.88)	0.61 (0.47-0.79)

CI indicates confidence interval; D/T, dabrafenib plus trametinib; DOR, duration of response; E/B, encorafenib plus binimetinib; HR, hazard ratio; NE, not estimable; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib plus cobimetinib.

*Per investigator assesment. †Updated PFS data (data cutoff: 13 March 2015) were subsequently reported for the COMBI-v trial (median PFS 12.6 months in the dabrafenib/trametinib arm and 7.3 in the vemurafenib arm, HR 0.61, 95 % CI 0.51, 0.73).

**Updated Investigator reported DOR (data cutoff: November 7, 2017).

Fuente: Hamid O, Cowey CL, Offner M, Faries M, Carvajal RD. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1642. Published 2019 Oct 24. DOI: 10.3390/cancers11111642

fue similar en los 3 estudios, a pesar de esta diferencia en LDH (7,3 m, 7,2 m y 7,3 meses con COMBI-V, coBRIM y COLUMBUS respectivamente). Con respecto a la SG, numéricamente fue más favorable en el ensayo COLUMBUS (33,6 m vs. 25,6 m en COMBI-v y 22,3 m en coBRIM). En este caso, podría influir el hecho de que el ensayo COLUMBUS fue el más reciente de los 3, y teníamos ya disponibilidad de utilizar la inmunoterapia tras la progresión al ensayo, aunque varios pacientes de los otros 2 estudios, entraron posteriormente en ensayos con inmunoterapia en marcha por aquellos momentos.

Con respecto a la toxicidad, es claramente diferente con las 3 combinaciones, destacando la fotosensibilidad con vemurafenib/cobimetinib y la pirexia con dabrafenib/trametinib, ambos presentados en menor medida en el COLUMBUS.

En cualquier caso, todos estos datos comparativos hay que analizarlos con cautela al no existir ensayos comparativos y tratarse de comparaciones indirectas que pueden estar sujetas a diferentes factores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Hamid O. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers* 2019;11:1642.
2. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-60.
3. Long GV, Stroyakovsky DL, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin JMG, et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2014;32:9011.
4. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603-15.
5. Adelman CH, Ching G, Du L, Saporito RC, Bansal V, Pence LJ, et al. Comparative profiles of BRAF inhibitors: The paradox index as a predictor of clinical toxicity. *Oncotarget* 2016;7:30453-60.

La inmunoterapia en melanoma, ¿tratamiento de elección en los estadios III y IV?

JOSÉ LUIS MANZANO MOZO¹⁻³, SOFÍA ESPAÑA^{1,2}, ANA MARTÍNEZ-CARDÚS^{2,3}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Germans Trias i Pujol, ICO-Badalona. ²Badalona-Applied Research Group in Oncology (B-ARGO). ³Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del melanoma avanzado ha sufrido una transformación sin precedentes, durante la pasada década, con la incorporación de las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

Si nos centramos en el tema de la revisión, viene refrendado por la incorporación de dos anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control, anti-CTLA-4 (1) y anti-PD1 (2), o la combinación de ambos. Como comentaremos en el presente artículo, la inmunoterapia en melanoma avanzado ha mostrado su eficacia a largo plazo, con presencia de largos supervivientes. Con estos resultados en enfermedad avanzada, se ha evaluado su uso en adyuvancia, estadios III y IV resecaados, demostrando un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO PREVIO A LA INCORPORACIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL (ICI)

Dacarbacina (3) (DTIC), agente alquilante, fue aprobado en 1975 por la FDA, sin existir estudios randomizados contra placebo, para su uso en melanoma metastásico, mostrando tasas de respuesta del 16-28 %, con respuestas completas 3-5 %, pero de corta duración, con tasas de remisión de la enfermedad a largo plazo inferior al 3 %. Posteriormente temozolamida (4), otro agente alquilante oral, se comparó con DTIC, sin evidenciar diferencias en supervivencia entre ambos fármacos.

Se han usado combinaciones de agentes platinados, taxanos o nitrosureas, mostrando en algunos casos, un aumento de la tasa de respuestas, pero sin impactar en la supervivencia.

La inmunoterapia antigua viene representada por la incorporación del interferón alfa (IFN) y la interleukina

2 (IL-2). Datos de altas dosis de IL-2 fueron analizados en un metaanálisis (5) con 270 pacientes, evidenciando tasas de respuesta del 16 %, siendo un 6 % completas, con una mediana de duración de las mismas de 9 meses, y unas medianas de supervivencia de 11 meses, con un seguimiento superior a los 5 años. Su mayor limitación es el perfil de toxicidad con presencia de cuadros severos de lisis tumoral, hipotensión, *shock* séptico y fallo respiratorio.

La polibioquimioterapia (combinación de quimioterapia, IFN, IL-2) mostró unos datos prometedores con altas tasas de respuestas en estudios no controlados, pero sin presentar mejorías en supervivencia en los estudios prospectivos randomizados.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO CON LA INCORPORACIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL (ICI)

Tanto CTLA-4 como PD1 son receptores proteicos coinhibidores que se expresan en la superficie de los linfocitos, siendo su principal función fisiológica el mantenimiento de su propia tolerancia, así como limitar la propia respuesta inflamatoria en los tejidos sanos. Sus propios ligandos, B7 y PDL1-2, se expresan en las células tumorales o en otras células inmunes y sirven para restaurar la funcionalidad de los linfocitos T.

En 2010 se presentaron los primeros resultados del estudio randomizado fase III, que con 676 pacientes con enfermedad diseminada refractaria a múltiples líneas de tratamiento, comparaba 3:1:1, ipilimumab con vacuna peptídica glicoproteica (gp100), ipilimumab solo, o gp100 solo (6). Ipilimumab, una inmunoglobulina anti-CTLA-4 tipo G1, era administrada cada tres semanas a las dosis de 3 mg/kg, por un total de 4 dosis. La mediana de supervivencia para la combinación de ipilimumab con gp100, e ipilimumab en monoterapia, fue de 10, y 10,1 meses

respectivamente, y de 6,4 meses para la vacuna gp100 en monoterapia, alcanzando una significación estadística, no habiendo diferencia de supervivencia entre los brazos con ipilimumab. La tasa de respuesta con ipilimumab fue del 11 %, con estabilizaciones del 28 %. La toxicidad inmunomediada G3-4 fue del orden del 15 % (colitis 25-32 % de los brazos con ipilimumab). Con estos datos en 2011, la FDA, aprobó el uso de ipilimumab en melanoma avanzado.

Un posterior estudio fase III, con 502 pacientes nativos de tratamiento para enfermedad avanzada, comparó 1:1, la combinación de ipilimumab a dosis 10 mg/kg con DTIC, frente a DTIC (7). Aunque la supervivencia era más prolongada con la combinación, 11,2 meses, no había grandes diferencias con los datos de ipilimumab en población pretratada. En cuanto a la toxicidad G3-4, era más frecuente con la combinación, 56,3 % de los casos, predominando la toxicidad hepática como más frecuente (20-30 %). Dadas las diferentes dosis de ipilimumab administradas en los estudios pivotaes, se presentaron datos de un randomizado fase III con más de 700 pacientes, mostrando un incremento de supervivencia de 15,5 meses con las dosis de 10 mg/kg, frente a 11,5 meses con las dosis de 3 mg/kg, pero a costa de un significativo aumento de la toxicidad a altas dosis de Ipilimumab, por lo cual en práctica clínica se usan las dosis bajas (8).

Para concluir este apartado, y como mensaje del uso de ipilimumab, se ha publicado un análisis agrupado con más de 1800 pacientes en 12 estudios, tratados con ipilimumab, donde se demuestra unas tasas de supervivencia a los 3 años del 22 %, con un aplanamiento de la curva, que reafirman la duración de la respuesta, y por tanto la presencia de largos supervivientes (9).

La incorporación de los anti-PD1 en la práctica clínica, está basado en los estudios pivotaes, Keynote 006 para pembrolizumab, y Checkmate-037/066 para nivolumab.

El Keynote 006 es un fase III que randomizó a 834 refractarios a tratamiento con ipilimumab, a recibir 1:1:1, pembrolizumab 10 mg/kg cada dos o tres semanas, o ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas, permitiendo el uso de inhibidores de BRAF en población mutada. Mostró un beneficio en respuestas, supervivencia libre de progresión (SLP), y supervivencia global (SG) de pembrolizumab sobre Ipilimumab; 33,7 %, 32,9 %, 11,9 % en respuestas; 5,5, 4,1 y 2,8 meses en SLP respectivamente. Los datos de supervivencia global a los 5 años fueron del 39 % con pembrolizumab frente al 31 % con ipilimumab. Después de un seguimiento de 58 meses, la mediana de supervivencia fue de 33 meses con pembrolizumab frente 16 meses con ipilimumab, con una *hazard ratio* de 0,73, y una *p* significativa (10).

La aprobación en 2014 de nivolumab viene derivado de un primer estudio fase III (Checkmate-037) que randomizó a 405 pacientes para comparar la eficacia de nivolumab frente al mejor esquema de quimioterapia elegido

por el investigador en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada. Se mostró una mejor tasa de respuestas (31,7 % frente 10,6 %), mediana PFS (4,5 frente 4,1 meses), y mediana SG (15,7 frente 14,4 meses) de nivolumab. La ausencia de diferencias en supervivencia podía ser explicada por el cruce de pacientes en el brazo de la quimioterapia (41 %) que recibieron inmunoterapia (11). El segundo fase III, Checkmate-066, compara en 418 nativos de tratamiento nivolumab frente a placebo. La mediana de PFS fue de 5,1 meses con nivolumab, frente a 2,2 meses con DTIC. La tasa de respuestas fue del 40 % con nivolumab frente al 14 % con DTIC (12). Con un seguimiento de 36 meses la mediana de SG fue de 37,5 meses con nivolumab frente a 11 meses con DTIC, alcanzando una significación estadística (HR: 0,46).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO CON LA COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL (ICI)

Teniendo en cuenta la actividad de ICI en monoterapia, el paso siguiente era su combinación, que viene definida en el estudio Checkmate-067, fase III, que randomiza a 945 pacientes con melanoma avanzado nativos de tratamiento 1:1:1 a nivolumab, ipilimumab, o a su combinación. El estudio está diseñado para comparar la combinación frente a ipilimumab, pero no para comparar la combinación frente a nivolumab. La mediana de SLP favorece a la combinación frente a ipilimumab (11,5 frente 2,9 meses, HR: 0,42), y a nivolumab frente a ipilimumab (6,9 frente 2,9 meses, HR: 0,57) con significación estadística. La tasa de respuestas fue del 57,6 % con la combinación, 43,7 % con nivolumab y del 19 % con ipilimumab. Con un seguimiento de 60 meses, la mediana de SG de la combinación todavía no ha sido alcanzada, siendo de 37 meses con nivolumab y de 20 meses con ipilimumab. Siendo la asociación de nivolumab e ipilimumab más activa en términos descriptivos se ve limitada por su perfil de toxicidad, donde un 59 % de los pacientes presentan toxicidad G3-4, por lo que urge identificar marcadores predictivos, para identificar los pacientes que más se pueden beneficiar de su uso (13).

Como reflexión personal a la hora del uso de ICI, los estudios randomizados han demostrado que el uso de inhibidores de PD1 es superior a ipilimumab en primera línea de tratamiento, tanto en términos de eficacia como de seguridad y con independencia del estado BRAF. Al no disponer de estudios comparativos entre anti-PD1, la preferencia está basada en el esquema que quieras usar, opciones existentes en cada Institución, así como la propia preferencia del oncólogo.

Si uno se plantea el uso de la doble combinación de nivolumab e ipilimumab, ha de conocer los datos del estudio Checkmate-067, donde la doble combinación muestra una superior supervivencia global, más de 60 meses (mediana no alcanzada) frente a 37 meses con nivolumab, manteni-

da más allá de los 5 años. Los datos son muy robustos en pacientes con BRAF mutado, LDH elevada o enfermedad visceral (M1c). También debemos sopesar la frecuencia y severidad de los efectos adversos que puede condicionar el uso de la biterapia, con 59 % de toxicidades G3-4.

La hora de la elección del mejor tratamiento entre inmunoterapia y terapias dirigidas con el fin de obtener largos supervivientes conlleva una gran dificultad. De forma global, tenemos largos supervivientes con los dos tipos de tratamiento, sobre todo en pacientes de buen pronóstico (LDH normal, poco volumen tumoral) (14). Normalmente cuando atendemos a valores absolutos de supervivencia global nos fijamos en la meseta de la curva de supervivencia, pero realmente esta viene condicionada por las segundas líneas. Así en el análisis conjunto del COMBI-V y D, de los 161 pacientes que estaban vivos a los 5 años, un 45 % habían recibido segundas líneas, siendo la inmunoterapia el tratamiento de elección en el 78 % de los casos (15); y, si comparamos con el Checkmate-067, de los 281 pacientes vivos que llevaban tratamientos con nivolumab el 21 % habían recibido tratamientos ulteriores (16), por lo que parece más idóneo seguir la cola de curva de la SLP, que no se ve afectada por otros factores confusores.

Respecto al concepto de curación podría venir definido por la población que alcanza la meseta de la curva de SG después de 3-4 años, aunque esto va a depender del tratamiento de si permaneces con el mismo o no. Por ejemplo, en el estudio 067 no era mandatorio parar el tratamiento, por lo cual un 13 % de los pacientes que permanecían vivos a los 5 años mantenían tratamiento con regímenes con nivolumab (17). Por el contrario, el acumulado de pacientes del COMBI-V/D a los 5 años, un 43 % de los pacientes que permanecían vivos, mantenían el tratamiento. En este sentido, cuando hablamos de curación asociamos la idea de alcanzar la respuesta completa. Datos retrospectivos tanto de estudios randomizados como no controlados tratados con anti-PD1 muestran que los pacientes que alcanzaron la respuesta completa, y pararon el tratamiento, la mantienen de forma duradera, con datos de probabilidad de fallo del tratamiento del 27 % después de la obtención de la mejor respuesta (18). Por el contrario, los pacientes que alcanzaron respuesta completa con el uso de terapias dirigidas y dejaron el tratamiento, en un 50 % de los casos presentan recurrencias a los 6 meses de su abandono.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA LOCALIZADO CON INMUNOTERAPIA

Con los beneficios obtenidos en la enfermedad avanzada, los ICI han sido incorporados al tratamiento adyuvante del melanoma. Como resumen, se puede decir, que al igual que la terapia dirigida, la inmunoterapia ha demostrado un beneficio en supervivencia libre de progresión.

Al igual que el melanoma ha sufrido grandes cambios en su forma de tratar, la estadificación del melanoma ha sido recientemente modificada, con los resultados de los estudios MSLT2, que concluyen que no es necesaria la linfadenectomía completa electiva en caso de tener un ganglio centinela positivo, dado que no incrementa la supervivencia global, siendo solo reservada en casos de enfermedad macroscópica ganglionar (19,20).

Ipilimumab fue el primer ICI evaluado en un estudio fase III que reclutó 951 pacientes de alto riesgo para la comparación a dosis alta de ipilimumab frente a un brazo control con placebo. Ipilimumab mostró un beneficio en SLP (26 frente 17 meses, HR: 0,75), y en SG a los 5 años (65 frente 54 %, HR: 0,72) (21). Datos recientemente presentados con 7 años de seguimiento muestran un beneficio de 8,7 % en SG con ipilimumab. La limitación de su uso, bien definida por una toxicidad G3-4 de 54 %, con 6 muertes relacionada (1,2 %), fue aprobada por la FDA, pero no por la agencia europea (EMA).

La incorporación de anti-PD1 viene de la inclusión de pembrolizumab (Keynote 054) y nivolumab (Checkmate-238).

El estudio Keynote 054 randomiza en un fase III a 1019 pacientes de alto riesgo (IIIA-C), 1:1, a pembrolizumab frente a placebo. Datos actualizados en ESMO 2020, con 3,5 años de seguimiento, muestran un beneficio en SLP con pembrolizumab frente a placebo (59,8 vs. 41,4 %, HR: 0,59), con una reducción significativa en la aparición de metástasis (24,9 vs. 39,5 %, HR: 0,57), y en recurrencias locales (14 vs. 19 %, HR: 0,73) manteniéndose su beneficio con independencia del estado de PDL1 y de BRAF (22).

El estudio Checkmate-238 randomiza a más de 900 pacientes con melanoma de alto riesgo (IIIB-C) y resecaados (IV), 1:1, a nivolumab frente a ipilimumab. Datos recientemente presentados en ESMO 2020 muestran un beneficio de nivolumab en supervivencia libre de recaída a 4 años (52,4 vs. 24,1 meses, HR: 0,71), y en supervivencia libre de aparición de metástasis frente a ipilimumab (23). Se mantiene el beneficio con independencia del estado de PDL1 y BRAF.

CONCLUSIONES

La incorporación de los inhibidores del punto de control ha cambiado radicalmente la historia del melanoma. Han mostrado un beneficio incomparable con los datos históricos de la quimioterapia. Su beneficio es de tal magnitud que obtenemos largos supervivientes e incluso alcanzamos la curación. Estos nuevos tratamientos vienen acompañados de nuevos efectos secundarios, impredecibles en muchas ocasiones, que requieren de la colaboración de un grupo multidisciplinar. Con estos resultados es mandatorio un mejor conocimiento de la interacción del sistema inmune y la célula tumoral para identificar biomarcadores predictivos de respuesta y así optimizar el mayor beneficio para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune check-point blockade therapy. *Cancer Discovery* 2018;8:1069-86.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
3. Wilson MA, Schuchter LM. Chemotherapy for melanoma. *Cancer Treatment Res* 2016;167:209-29.
4. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
5. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP. High-dose recombinant interleukine-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985-1993. *J Clin Oncol* 1999;2105-16.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bodarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
8. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomized, doubled-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017;18:611-22.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-94.
10. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-31.
11. Weber JD, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA4 treatment (Checkmate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84.
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-years survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
14. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-years outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:626-36.
15. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-years survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
16. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-31.
17. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer* 2016;115:1280-4.
18. Bestor Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. *J Clin Oncol* 2020;38:1655-63.
19. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-92.
20. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.
22. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
23. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III and IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.

Nuevas evidencias con terapia dirigida en melanoma BRAF+. ¿Qué hemos aprendido de los ensayos combinando inmunoterapia y terapia dirigida?

ENRIQUE ESPINOSA ARRANZ

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Un 40-50 % de los melanomas diagnosticados en nuestro medio presentan mutación en BRAF. Las opciones de tratamiento sistémico para los melanomas diseminados y mutados en BRAF son la terapia dirigida y la inmunoterapia. La terapia dirigida consiste en la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK. La inmunoterapia, por su parte, está basada en los fármacos anti-PD1, bien administrados en monoterapia o en combinación con el anti-CTLA4 ipilimumab. Puede comenzarse el tratamiento con cualquiera de ambas opciones, reservando la otra opción para el momento de

la progresión a la primera línea. Esta estrategia permite que alrededor de la mitad de los pacientes alcance los 5 años de supervivencia (1,2).

En este contexto, dos preguntas importantes pendientes de contestar son las referidas a la secuencia óptima de tratamiento (si es mejor la primera línea con una que con otra opción) y el valor de los tripletes (terapia dirigida más inmunoterapia simultáneamente). Los ensayos resumidos en la tabla I investigan estas cuestiones.

Hasta ahora se han publicado tres de estos ensayos. KeyNote 022 sugería que había cierta ventaja al añadir

TABLA I.

<i>Ensayos</i>	<i>Fase</i>	<i>Brazos</i>	<i>Mediana SLP</i>
KeyNote 022	II	* Dabrafenib-trametinib-placebo * Dabrafenib-trametinib-pembrolizumab	10,3 m 16 m
IMspire 150 (Trilogy)	III	* Vemurafenib-cobimetinib-placebo * Vemurafenib-cobimetinib-atezolizumab	10,6 m 15,1 m
COMBI-i	III	* Dabrafenib-trametinib-placebo * Dabrafenib-trametinib-spartalizumab	12 m 16,2 m
IMPemBra	II	* Pembrolizumab * Dabrafenib-trametinib-pembrolizumab (3 brazos de triplete: terapia dirigida continua o 2 de cada 3 semanas o 1 de cada 3 semanas)	10,6 m 27 m
SECOMBIT	II	* Nivolumab-Ipilimumab y, al progresar, encorafenib-binimetinib * Secuencia inversa * Encorafenib-binimetinib de inducción seguido de nivolumab-ipilimumab y, al progresar, volver a encorafenib-binimetinib	15,8 m 7,2 m 11,4 m
EORTC-EBIN	II	* Nivolumab-ipilimumab * Encorafenib-binimetinib de inducción seguido de nivolumab-ipilimumab y, al progresar, volver a encorafenib-binimetinib	Pendiente
SWITCH	III	* Nivolumab-Ipilimumab y, al progresar, dabrafenib-trametinib * Secuencia inversa	Pendiente

pembrolizumab a la combinación de dabrafenib y trametinib, pero el tamaño del ensayo no permitía extraer conclusiones definitivas (3). IMspire 150 mostró superioridad de un triplete de vemurafenib-cobimetinib con el anti-PDL1 atezolizumab frente a la misma combinación sin el anti-PDL1 (4). Aunque la tasa de respuestas no era superior, la mediana de supervivencia libre de progresión favoreció al triplete. COMBI-i, por el contrario, no encontró diferencias significativas al añadir el anti-PD1 spartalizumab a la combinación de dabrafenib-trametinib (5).

Estos resultados no permiten hacer una recomendación definitiva sobre la utilidad de los tripletes. Por una parte, tenemos un ensayo en fase III positivo y otro negativo, considerando, además, que las medianas de supervivencia libre de progresión del brazo estándar y del brazo experimental son bastante parecidas entre sí en ambos estudios. Habrá que esperar más tiempo para saber si los tripletes aumentan el porcentaje de largos supervivientes, lo cual sería un argumento a su favor. Por otro lado, la toxicidad de los tripletes es problemática y obliga a realizar ajustes en la mayoría de los pacientes. Los tripletes todavía no han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento.

Entre los principales ensayos que hay ahora en marcha, uno sigue basado en tripletes, mientras que el resto se está centrando en averiguar qué secuencia de tratamiento es la mejor (Tabla I). Dos de estos ensayos cuentan con resultados preliminares:

- IMPemBra indica que el número de respuestas es superior con un triplete que con la monoterapia de pembrolizumab (6). Los brazos de este estudio con terapia dirigida intermitente muestran un perfil de toxicidad más favorable que el brazo con terapia dirigida continua.
- SECOMBIT muestra algunas diferencias en las medianas de supervivencia libre de progresión, pero en la marca de dos años de seguimiento estas diferencias desaparecen (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert, et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.
2. Larkin, et al. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
3. Ascierto, et al. *Nature Med* 2019;25:941-6.
4. Gutzmer, et al. *Lancet* 2020;395:1835-44.
5. Nathan, et al. *ESMO* 2020, LBA 43.
6. Long, et al. *ESMO* 2020, abs 4894.
7. Ascierto, et al. *ESMO* 2020, LBA 45.

El hoy y el mañana en el tratamiento de los leiomiomas uterinos

FERNANDO GÁLVEZ MONTOSA

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Los sarcomas uterinos son enfermedades raras. Aproximadamente, constituyen el 1 % de los tumores uterinos, de los cuales un 70 % son leiomiomas. La edad al diagnóstico suele estar en torno a los 50 años. Aunque más de la mitad de los casos se diagnostican en estadio I, es una enfermedad con mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años que oscila entre el 76 % de los estadios I y el 29 % de los estadios IV.

La base del tratamiento es la cirugía radical en bloque, evitando las técnicas de fragmentación tumoral como la morcelación o la histerectomía subtotal. La linfadenectomía reglada y la ooforectomía no suponen mejora en la supervivencia, probablemente por la escasa frecuencia de afectación ganglionar o anexial, por lo que no es necesaria para considerar una cirugía como radical y va a tener impacto en la calidad de vida, especialmente en las pacientes premenopáusicas (1).

El tratamiento adyuvante con radioterapia no ha mostrado hasta la fecha un impacto consistente en los distintos estudios realizados, por lo que no es una maniobra recomendada de rutina en aquellos casos de tumores localizados con resección óptima (2).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, no hay datos de que el tratamiento adyuvante aporte beneficio en enfermedad localizada. El único estudio con resultados prometedores es el estudio SARC 005, un fase II que analizó la secuencia de gemcitabina y docetaxel por 4 ciclos seguido de 4 ciclos de doxorubicina. La supervivencia libre de recaída a 2 años fue del 78 %. Esto alentó el diseño del único fase III randomizado hasta la fecha, el estudio GOG 277 que randomiza esta secuencia frente a observación. El estudio incluyó 38 pacientes en más de 4 años, lo que provocó su cierre prematuro. Los resultados no muestran diferencias en cuanto al número de recaídas con un beneficio en supervivencia global para el brazo de observación de alrededor de 12 meses (3).

Los resultados del metaanálisis de Rizzo, que incluye más de 500 pacientes con los principales estudios de quimioterapia adyuvante tampoco muestran beneficio, así como el análisis retrospectivo de la cohorte americana con más de 1000 pacientes incluidos, el cual incluso muestra peores cifras de supervivencia para el brazo con quimioterapia adyuvante (4).

En el entorno de la enfermedad avanzada, en líneas generales, las consideraciones para el tratamiento de los sarcomas uterinos no difiere sustancialmente del abordaje de los sarcomas de partes blandas. Aquellos casos subsidiarios de metastasectomía deben ser evaluados en el contexto de un comité multidisciplinar, siendo la metastasectomía pulmonar la cirugía más frecuentemente necesaria. No obstante, en el caso de los sarcomas uterinos, la afectación abdominal y pélvica se presenta en alrededor del 20 % de los casos, aunque la evidencia de la cirugía radical en estos casos es limitada. No hay evidencia en la actualidad de beneficio de la quimioterapia complementaria en este escenario.

Clásicamente, se ha considerado que los sarcomas uterinos son especialmente sensibles a la combinación de gemcitabina y docetaxel, gracias a una tasa de respuesta objetiva reportada del 35 %, superior a la reportada para las esquemas con doxorubicina. No obstante, el estudio GeDDis que comparó el esquema de gemcitabina-docetaxel con doxorubicina no demostró diferencias ni en supervivencia global ni libre de progresión ni en tasa de respuestas, con un perfil de toxicidad más favorable para el brazo de doxorubicina. Este estudio incluyó un estudio de subgrupos en el que no hubo diferencias por subtipo histológico, tampoco en los sarcomas uterinos, en más de una cuarta parte de los pacientes incluidos en el estudio (5).

Por lo tanto, en aquellos casos de enfermedad avanzada, la primera línea de quimioterapia paliativa debería ser la monoterapia con doxorubicina.

No obstante, en aquellos casos en los que sea necesario inducir respuesta objetiva es posible añadir otro fármaco a la doxorubicina. Ha sido reportado en la literatura una menor sensibilidad de los leiomiomas a la ifosfamida, hecho también reportado en el caso de los primarios uterinos, por lo que esquema clásico de antraciclina e ifosfamida debería evitarse.

Hace casi 40 años, Omura reportó una tasa de respuestas en torno al 30 % para la combinación de doxorubicina con dacarbacina con un perfil de toxicidad manejable. Esta combinación ha tenido una aceptación creciente por la comunidad científica, estando incluso reflejada en algunas guías, aunque no hay datos de estudios prospectivos robustos para esta combinación respecto de la monoterapia (6).

En junio de 2020, D'Ambrosio publicó una serie retrospectiva de más de 300 casos de leiomioma tratados en centros de alto volumen con alguno de los tres esquemas con doxorubicina más usados en el manejo de estas entidades: en monoterapia, en combinación con ifosfamida o con dacarbacina. Un tercio de los casos eran primarios uterinos. Mediante *propensity score matching*, se reporta una supervivencia global para el brazo de doxorubicina y dacarbacina de 36,8 meses frente a 21,9 meses para la combinación con ifosfamida y 30,3 meses para la monoterapia. Aún con todas las limitaciones de los estudios retrospectivos y el tamaño muestral y de que el protocolo de seguimiento de los casos no era homogéneo, estos datos apoyan la menor sensibilidad de los leiomiomas a la ifosfamida así como la combinación con dacarbacina en leiomiomas (7).

En líneas posteriores, no hay un esquema de tratamiento de elección por encima de los demás y escogemos entre ellos en función de su perfil de toxicidad. Son destacables los resultados de trabectedina, para el que se diseñó un estudio fase II específicamente en leiomiomas uterinos con una tasa libre de progresión a 6 meses del 35 %, manteniendo su actividad independientemente del número de líneas previas (8).

El tratamiento con hormonoterapia puede plantearse en aquellos casos con expresión de receptores hormonales, idealmente en tumores de bajo grado o en aquellos con curso clínico indolente y baja carga tumoral. Un fase II con letrozol demostró una tasa de control de la enfermedad a 3 meses superior al 40 % y una relación directa con el porcentaje de expresión de receptores hormonales (9).

Las perspectivas de futuro de los sarcomas uterinos pasan por las técnicas de secuenciación de nueva generación. Aunque se corresponden con pequeños porcentajes del total de casos, la definición de nuevas entidades en base a alteraciones moleculares como la mutación de SMARCA4, condiciona un fenotipo similar al de los tu-

moreos microcíticos de tipo hipercalcémico de ovario pudiendo beneficiarse de esquemas de tratamiento clásicos de esta entidad como los dobletes de platino.

En cuanto a esquemas de tratamiento, los datos del estudio LMS-02 de la combinación de doxorubicina y trabectedina muestran una tasa de respuesta objetiva del 60 % y de control de la enfermedad del 87 % con una supervivencia libre de progresión de más de 8 meses y global de 27,5 meses, mostrando peores resultados en todos los objetivos respecto de los homólogos de partes blandas. Estos resultados están pendientes de ser validados en el estudio LMS-04, el fase III randomizado de la combinación frente a doxorubicina en monoterapia (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Seagle BL, Sobocki-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):61-70.
2. Costales AB, Radeva M, Ricci S. Characterizing the efficacy and trends of adjuvant therapy versus observation in women with early stage (uterine confined) leiomyosarcoma: a National Cancer Database study. *J Gynecol Oncol* 2020;31(3):e21.
3. Hensley ML, Enserro D, Hatcher H, Ottevanger PB, Krarup-Hansen A, Blay JY, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: a phase III NRG oncology/gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2018;36:3324-30.
4. Vaz J, Tian C, Richardson MT, Chan JK, Mysona D, Rao UN, et al. Impact of adjuvant treatment and prognostic factors in stage I uterine leiomyosarcoma patients treated in Commission on Cancer®-accredited facilities. *Gynecol Oncol* 2020;157(1):121-30.
5. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1397-410.
6. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcoma. *Cancer* 1983;52:626-32.
7. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnicka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126:2637-47.
8. Gadducci A, Grosso F, Scambia G, Raspagliesi F, Colombo N, Grignani G. A phase II randomised (calibrated design) study on the activity of the single-agent trabectedin in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma. *Br J Cancer* 2018;119:565-71.
9. George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014;120:738-43.
10. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, Penel N, Guillemet C, Delcambre C. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:457-64.

Call to action: una llamada a la acción

CARLOS CAMPS HERRERO

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

INTRODUCTION

BTcP is a heterogeneous condition and a global problem for cancer patients. It is often managed suboptimally, which results in a negative outcome for patients, healthcare providers, and healthcare systems. Several barriers to the appropriate management of BTcP have been identified. These include, among others, an incomplete definition of BTcP, poor training of healthcare providers and patients alike, a lack of a multidisciplinary approach and the absence of specific protocols and tools. We provide some actions to help physicians and patients improve their approach to BTcP, including specific training, the design of easy-to-use tools for BTcP identification and assessment (such as checklists and pocket-sized card).

The management of oncological disorders has undoubtedly advanced in the last few decades. Despite increased cancer prevalence, the prevention, early detection, advances and improvements in its treatment, and clinical management have provided benefits for most types of tumors (1). On the other hand, increased survival usually involves a greater prevalence of chronic cancer symptoms such as pain (2). For patients, pain is one of the most feared symptoms and one of the greatest causes of anxiety (3). Pain still constitutes one of the main challenges in the integrated health management of cancer patients (4); it is considered to be the most frequently occurring symptom and is difficult to manage (5). In fact, the results of recent studies, including those published by the World Health Organization (WHO), labeled severe cancer pain as a global health problem (2). This review is aimed at identifying the main challenges and needs in the management of breakthrough cancer pain (BTcP) to outline methods for overcoming them, individualized treatment, and the use of multidisciplinary teams.

CALLS TO ACTION

We endorse the following recommendations to improve BTcP management:

1. Elucidate and consolidate a universal BTcP definition, determining whether or not background pain must be controlled by opioids and the intensity of BTcP episodes.
2. Design a manageable tool based on Davies' algorithm to help oncologists in the diagnosis/ classification of BTcP.
3. Integrate the BTcP assessment checklist into the patient's medical record.
4. Provide certified training for oncologists, nurses, and primary care providers (being able to rotate in oncology services) in pain management.
5. Individualized treatment, taking into account personal conditions and the clinical and social characteristics of each patient.

It is possible to reduce the burden of BTcP on national health systems. For this purpose, it is necessary to improve the management of pain symptoms and improve the QoL of cancer patients. The standardization of attention given to cancer patients would be a major breakthrough in achieving an adequate management of BTcP, but this will require an integrated effort.

One of the most important obstacles to overcome is the definition of BTcP. A single definition must be established and its use should be standardized. In addition, specific BTcP training for all the healthcare providers involved in the treatment of cancer patients (oncologist, nurses, primary care providers, etc.) would favor the multidisciplinary approach required. On the other hand, the training of patients themselves will empower them to identify and communicate all data the required in the diagnosis of BTcP. In addition, training should be carried out with regard to the treatment on offer, whereby the dif-

ferential characteristics of each drug must be highlighted. This would allow for an individualized approach to be taken in determining and applying treatment, taking into account both the characteristics and the preferences of each patient. Finally, protocols and specific easy-to-use tools (checklists, pocket-sized cards, and so on) should be developed for improving the identification of BTcP.

REFERENCES

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1407-27.
2. Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain—still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559-66.
3. González-Escalada JR, Camba A, Casas A, Gascón P, Herruzo I, Núñez-Olarte JM, et al. Código de buena práctica para el control del dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(2):98-117.
4. Maxwell K. The challenges of cancer pain assessment and management. *Ulster Med J* 2012;81(2):100-1.
5. Camps Herrero C, Batista N, Díaz N, Escobar Y, Gonzalo A, Isla D, et al. Breakthrough cancer pain: review and calls to action to improve its management. *Clin Trans Oncol.* Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02268-8>

Datos de naloxegol en paciente oncológico en vida real a largo plazo

LUIS CABEZÓN GUTIÉRREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma muy prevalente entre los pacientes con cáncer. El dolor puede presentarse en un 39 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y hasta un 80 % de los pacientes en fases avanzadas o terminales de la enfermedad (1). Los opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor severo en los pacientes oncológicos. El estreñimiento inducido por opioides (EIO) es uno de los efectos adversos más frecuentes de los opioides y a diferencia de otros secundarismos como náuseas, vómitos, sedación, el EIO no disminuye con el tiempo, persiste durante todo el periodo de tratamiento con opioides (2). EL EIO se produce en el 51-87 % de los pacientes que reciben opioides para el dolor oncológico (2).

El EIO afecta negativamente a los pacientes oncológicos, ocasionando un deterioro de la calidad de vida, una reducción de la productividad laboral, y un mayor uso de los servicios sanitarios. El EIO puede influir negativamente en el control del dolor a través de la modificación o limitación en el aumento de la dosis y pueden conllevar un cambio del tratamiento con opioides o incluso la interrupción del tratamiento (2,3).

El EIO a menudo es infradiagnosticado y es un síntoma difícil de tratar, siendo el aspecto clave del tratamiento su detección precoz. El tratamiento basado en medidas dietéticas higiénicas y laxantes habituales es ineficaz en muchos pacientes (4). Diferentes sociedades médicas han publicado guías para el manejo del estreñimiento y OIC en pacientes con cáncer y recomiendan el tratamiento con naloxegol en aquellos con una respuesta inadecuada a los laxantes (1,5-7).

El naloxegol es un derivado de naloxona pegilado aprobado para el tratamiento del EIO en pacientes adultos con dolor que han tenido una respuesta inadecuada a los laxantes. Hasta ahora solo se han completado pe-

queños estudios retrospectivos para el tratamiento del EIO en pacientes oncológicos, pero no se había descrito la eficacia y perfil de seguridad a largo plazo en estos pacientes (8).

A principios del 2020 publicamos los datos de un análisis intermedio del estudio con la muestra por protocolo, cuando se completó el tercer mes de seguimiento (9). El objetivo de este estudio fue analizar la calidad de vida, eficacia y seguridad del naloxegol en pacientes con cáncer en un estudio a largo plazo (12 meses de seguimiento) en vida real.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se completó un estudio prospectivo de 12 meses. Pacientes mayores de 18 años con oncológico activo (índice de Karnofsky ≥ 50), que estaban en tratamiento con opioides. EIO con respuesta inadecuada al tratamiento con laxante (s) fue el principal criterio de inclusión. Todos los pacientes recibieron tratamiento con naloxegol según criterios clínicos (12,5 mg/día a 25 mg/día). Los objetivos de eficacia se evaluaron a los 15 días y los 1, 3, 6 y 12 meses.

El objetivo principal de calidad de vida se evaluó por medio del cuestionario de calidad de vida asociado al estreñimiento (PAC-QOL). Otros objetivos de eficacia se evaluaron mediante el cuestionario de síntomas asociados al estreñimiento (PAC-SYM) y la tasa de respuesta.

El cuestionario PAC-QOL consta de 28 preguntas con puntuaciones de 0 a 4 y cuatro dominios: preocupaciones e inquietudes, malestar físico, malestar psicosocial y satisfacción.

El cuestionario PAC-SYM contiene 12 preguntas que miden la eficacia en puntuaciones 0-4 y tres dominios: síntomas abdominales, síntomas rectales y síntomas fecales.

Tanto para PAC-QOL como para PAC-SYM, los cambios en el total o puntuaciones de subescala de $\geq 0,5$ puntos se consideraron clínicamente pertinentes. Una puntuación más baja significa una mejor calidad de vida (PAC-QOL) o más eficacia (PAC-SYM).

La tasa de respuesta se definió como: tres o más deposiciones espontáneas y un aumento de uno o deposiciones más espontáneas sobre la inicial.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Un total de 126 pacientes fueron incluidos en el estudio: 55 pacientes completaron 6 meses de seguimiento y 29 pacientes completaron 12 meses de seguimiento.

Los opioides prescritos para el manejo del dolor fueron fentanilo en 74 pacientes (58,7 %), morfina en 33 pacientes (26,2 %), oxicodona en 15 pacientes (11,9 %), tapentadol en tres pacientes (2,4 %) y metadona en un paciente (0,8 %).

La puntuación global de PAC-SYM y PAC-QOL y cada una de las dimensiones individuales mejoraron

significativamente ($p < 0,0001$) desde la primera visita y hasta los 12 meses con respecto a las puntuaciones iniciales (Figs. 1 y 2).

- La proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante en la puntuación total de PAC-QOL fue 50,8 % (64) después de 15 días, 60,3 % (76) después de un mes, 61,9 % ($n = 78$) después de tres meses, 57,1 % (72) a los 6 meses y 58,7 % (74) a los 12 meses.
- La calidad de vida global se conservó durante el estudio.
- La proporción de pacientes con la mejora en la puntuación total del PAC SYM fue del 54,8 % (69) después de 15 días, 63,5 % (80) después de un mes, 64,3 % (81) después de tres meses, 64,3 % (81) al mes 6 y 65,9 % (83) al mes 12.
- A los 12 meses, el 77,8 % de los pacientes respondieron al tratamiento con naloxegol: el 78,6 % a dosis de 12,5 mg/día y 78,4 % con 25 mg/día. Además, se obtuvo respuesta en el 78,5 % de los pacientes sin tratamiento laxante concomitante y en el 77,0 % de los pacientes que recibieron algún laxante con-

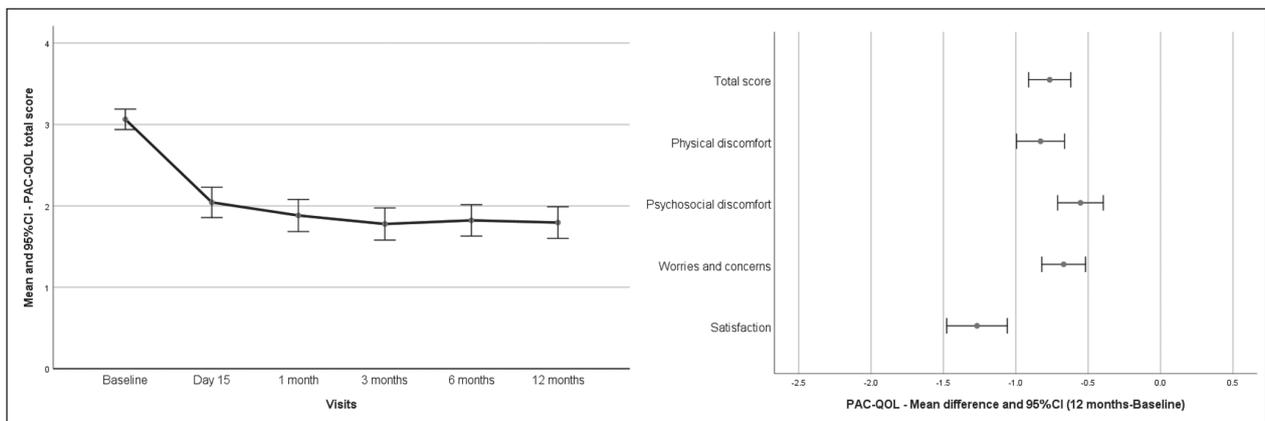


Fig. 1. Evolución del cuestionario de evaluación de la calidad de vida asociado al estreñimiento del paciente (PAC-QOL) desde el inicio hasta el mes 12 de seguimiento.

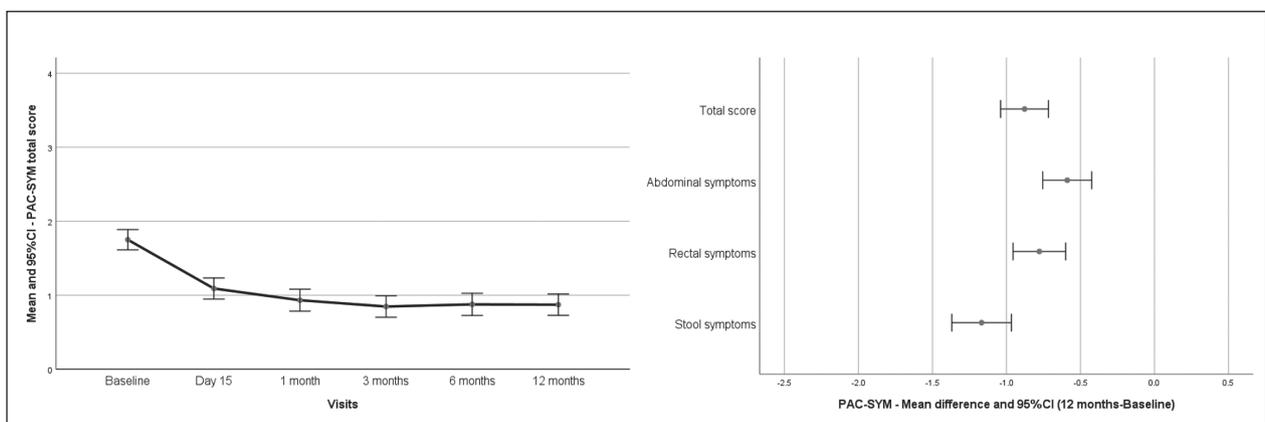


Fig. 2. Evolución del cuestionario de evaluación de síntomas de estreñimiento del paciente (PAC-SYM) desde el inicio hasta el mes 12 de seguimiento.

comitante. En la figura 3 se observa la evolución de las deposiciones espontáneas a lo largo del estudio.

- La intensidad del dolor en la escala EVA se redujo en comparación con los valores iniciales de 4,6 a 3,6, ($p < 0,001$) y conservados durante el seguimiento.

Un total de 28 reacciones adversas, principalmente gastrointestinales se observaron en el 15,1 % de los pacientes (19/126), siendo 75 % (21) leve, 17,9 % (5) moderado y 7,1 % (2) grave. La mayoría de las reacciones

adversas (67,9 %) aparecieron durante los primeros 15 días de tratamiento con naloxegol.

CONCLUSIONES

Este estudio basado en vida real muestra por primera vez un buen perfil de seguridad, eficacia y calidad de vida de naloxegol en el tratamiento a largo plazo del estreñimiento inducido por opioides en pacientes oncológicos.

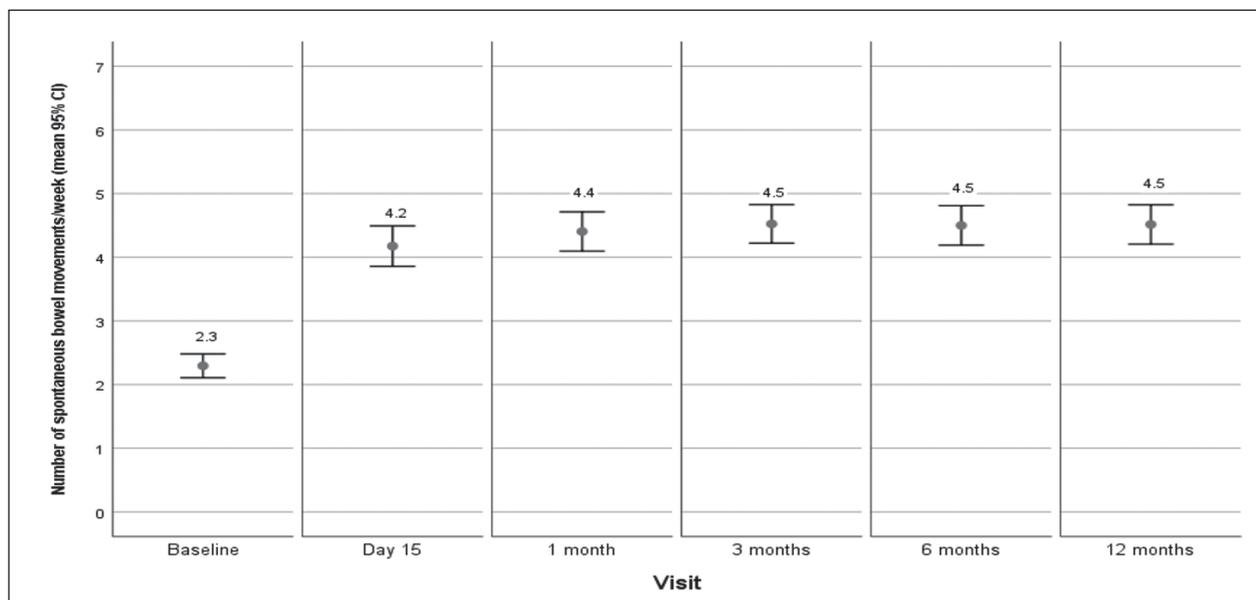


Fig. 3. Evolución de las deposiciones espontáneas desde el inicio del estudio hasta el mes 12 de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Jara C, del Barco S, Grávalos C, et al. SEOM Clinical guide for treatment of cancer pain (2017). Clin Transl Oncol 2017. DOI: 10.1007/s12094-017-1791-2
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and Management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol J 2019;7(1):7-20.
- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey. J Opioid Manag 2009;5:137-44.
- Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, et al. Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: Results of a patient survey. Pain Med 2017;18:1932-40.
- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, et al. ESMO Guidelines Committee; Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl. 4):iv94-iv108. DOI: 10.1093/annonc/mdy148
- Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical Management of opioid-induced constipation. Gastroenterology 2019;156:218-26.
- Davies A, Leach C, Caponero R, et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. Supportive Care in Cancer 2019. DOI: 10.1007/s00520-019-05016-4
- Lee J, Nwosu AC, Dickman A. Use of naloxegol for the management of opioid induced constipation in an inpatient care unit over 12 months: a retrospective case note analysis. Spcare 2020;10(Suppl 1):A55. DOI: 10.1136/spcare-2020-PCC
- Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón Gutiérrez L, et al. Efficacy of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid induced constipation in patients with cancer: A three month follow up analysis. BMJ Supportive & Palliative Care 2020;0:1-7. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002249

Antiemesis en oncología, ¿un camino a medio recorrer?

ELENA MARÍA BROZOS VÁZQUEZ

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

INTRODUCCIÓN

La emesis producida por la quimioterapia sigue siendo una realidad a pesar de los avances realizados en los últimos años en la profilaxis de las náuseas y vómitos, estando presente en un tercio de los pacientes oncológicos a tratamiento con quimioterapia.

El problema se cataloga de suma importancia al ser uno de los efectos secundarios que causa más preocupación por los pacientes, debido a que supone una carga psicológica por el deterioro en la calidad de vida que causa. Además, de forma clínica conlleva riesgos clínicos como son la deshidratación, malnutrición, anorexia y pérdida de peso, entre otros. Presenta también repercusión en el éxito del tratamiento oncológico debido a los retrasos en los ciclos y las reducciones en las dosis. De modo significativo supone un aumento en el gasto hospitalario, al incrementar las consultas urgentes y los ingresos, así como la polifarmacia en la población oncológica (1,2).

En conjunto, se trata de una toxicidad frecuente, molesta, temida, pero prevenible en gran medida con una formación adecuada.

CLASIFICACIÓN Y GRADACIÓN

La clasificación de los fármacos se realiza según su potencial capacidad de causar emesis, teniendo en cuenta el riesgo de un fármaco individual o en combinación con otros. También según el momento de aparición con respecto a la administración de quimioterapia, la emesis presenta diferente nomenclatura (Tabla I). Es de crucial importancia tenerlo para la generación de protocolos con profilaxis antiemética adaptados a cada esquema de quimioterapia.

De modo similar, la presencia de emesis (náuseas y/o vómitos) debemos de evaluarla según la repercusión clínica que pudiera alcanzar en nuestro paciente. Así, los criterios CTCAE 5.0 establecen un sistema de 0-5, útil para establecer nuestra actuación médica.

TABLA I.

CLASIFICACIÓN DE LAS COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN SU RIESGO DE EMESIS SIN PROFILAXIS Y TIPO DE EMESIS SEGÚN APARICIÓN EN EL TIEMPO

Potencial emetógeno de la QT	Tipo de emesis según tiempo de aparición
Alto: > 90 %	Anticipada: previo al tratamiento
Moderado: 30-90 %	Aguda: primeras 24 H tras tratamiento
Bajo: 10-30 %	Tardía: entre 24 h y 5-7 días tras tratamiento
Mínimo: < 10 %	Irruptivo/incidental: más allá de los 7 días

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El estímulo del vómito comienza en las terminaciones nerviosas del mismo tracto gastrointestinal superior, que acceden al tronco del encéfalo donde se activa un arco reflejo que desencadena el vómito. Entran en juego receptores para dopamina, serotonina y neurocinina en la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito localizada en área postrema adyacente al suelo del cuarto ventrículo, que puede activarse por diferentes mediadores humorales del líquido cefalorraquídeo. Estas señales de activación se transmiten al centro del vómito.

La identificación y el bloqueo de los receptores localizados en el CTZ han constituido las estrategias más

importantes para el desarrollo de protocolos antieméticos eficaces. Los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT3) son fundamentales en la emesis aguda. Los receptores de neurocinina (NK-1) tienen un papel muy importante en la emesis retardada.

El conocimiento de la fisiopatología de la emesis provocada por quimioterapia dio lugar al uso hoy en día de los fármacos que configuran la profilaxis antiemética, establecidos en nuestros hospitales. Debe también tenerse en cuenta los factores individuales personales (Tabla II).

TABLA II.

FACTORES DE RIESGO EN LA EMESIS PROVOCADA POR QUIMIOTERAPIA	
<i>Factores relacionados con el paciente</i>	<i>Factores relacionados con el tratamiento</i>
Sexo femenino	Tipo de quimioterapia
Edad joven (< 50 años)	Dosis de los fármacos
Antecedentes de emesis en embarazo	Pauta posológica
Cinetosis	Vía de administración
Ansiedad, expectativas previas	

BARRERAS EN LA FALTA DE CONTROL DE LA EMESIS POR QUIMIOTERAPIA

A día de hoy todavía somos testigos de lo difícil que puede ser el control ideal de las náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia. Por parte de los profesionales sanitarios, el principal obstáculo para su detección es la infraestimación de la incidencia y de la severidad de esta toxicidad. Asimismo, la infranotificación de los eventos puede deberse a una falta de comunicación médico-paciente, conllevando así a un manejo inadecuado en los futuros ciclos de tratamiento.

REVISIÓN DE LAS GUÍAS Y NOVEDADES

Con la intención de realizar una profilaxis óptima, el conocimiento de las guías MASCC/ESMO, SEOM, ASCO y NCCN (3-6) es esencial para nuestro objetivo principal: prevención de la emesis, evitando tener que recurrir a un rescate cuando ya se hayan producido.

Las novedades en los últimos meses incluyen el posible cuatriplete añadiendo olanzapina al clásico triplete (anti-HT3, anti-NK1 y corticoides) en la pauta de quimioterapia altamente emetógena (7) para aumentar el control de la emesis con este esquema; así como la pauta fija de netupitant con palonosetrón (NEPA) en estos mismos pacientes (8,9).

CONCLUSIONES

La formación entre los profesionales sanitarios para conocer la fisiopatología de la emesis producida por quimioterapia, así como el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia y los factores de riesgo individuales, es clave para mejorar nuestro manejo en la profilaxis y tratamiento de este evento adverso. Del mismo modo, debemos evitar infranotificaciones y subestimaciones para ofrecerle al paciente una adecuada calidad de vida y optimizar el tratamiento con antineoplásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnell FM, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8:187-98.
2. Navari RM, et al. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(2):14. DOI: 10.1007/s11864-020-0704-8
3. Walsh D, et al. Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2017;25(1):333-40.
4. De las Peñas R, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1237-42.
5. Hesketh PJ, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:24:2782-97.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology antiemesis 2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020.
7. Hashimoto H, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(2):242-9.
8. Zhang L, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29(2):452-8.
9. Aapro M, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328-33.

Síndrome de anorexia-caquexia (SAC) en el paciente oncológico

YOLANDA ESCOBAR ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

¿QUÉ ES EL SAC?

La caquexia y la desnutrición son conceptos distintos pero ambos suponen déficits nutricionales muy frecuentes en los pacientes oncológicos y su presencia repercute de forma desfavorable en su evolución clínica, el cumplimiento terapéutico y su calidad de vida; por ello, es importante detectarlos precozmente e, incluso, detectar a los pacientes en riesgo de padecerlos para establecer una corrección.

El grado extremo de desnutrición es la caquexia que, en Oncología, suele ir asociada a la pérdida de apetito -la anorexia- y se trata de un estado hipercatabólico con aumento del consumo energético en reposo, proteólisis y lipólisis.

El síndrome de anorexia-caquexia (SAC) se define como “un síndrome relacionado con una enfermedad subyacente que conlleva una pérdida continuada de masa musculoesquelética (sarcopenia) asociada, o no, a una pérdida de masa adiposa que no puede ser revertida por completo mediante apoyo nutricional convencional y que conduce a un deterioro funcional progresivo” (1).

Entre los muchos problemas que puede causar el SAC a los pacientes está la pérdida de funcionalidad física, una menor tolerancia a los tratamientos antineoplásicos y una disminución de la supervivencia, llegando a ser la causa inmediata de la muerte en más de un 20 % de casos (2).

EPIDEMIOLOGÍA DEL SAC EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

La prevalencia del síndrome es variable; se estima que un 40 % de pacientes al diagnóstico y un 75 % en fase tumoral avanzada la van a presentar dependiendo, también, de la localización primaria del cáncer: los del tracto gastrointestinal, cabeza y cuello e hígado tienen el más alto riesgo (3). El estudio español NUPAC ha mostrado una prevalencia del 52 % de malnutrición mode-

rada o intensa en tumores avanzados con predominio en cáncer de esófago (57,7 %), estómago (50 %) y laringe (47,1 %) (4).

CAUSAS DEL SAC EN EL CÁNCER

El síndrome de anorexia-caquexia tiene un origen multifactorial (5).

FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR

Citoquinas

- Factor necrótico tumoral- α (TNF- α).
- Otras citoquinas: la interleuquina-6 (IL-6), el interferón- γ (IFN- γ), el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor neurotrófico ciliar (CNTF) y la interleuquina-1 (IL-1).

Factores movilizadores

La primera en ser descrita fue la toxohormona L. También se han descrito: el factor movilizador de lípidos (LMF), el factor inductor de anemia (AIS) y el factor inductor de proteólisis (PIF).

Alteraciones mecánicas causadas por el tumor que dificulten la deglución, o produzcan emesis o saciedad precoz o bien obstruyan el aparato digestivo.

Factores relacionados con los tratamientos

Tanto la cirugía como la radioterapia y la quimioterapia pueden, de forma directa o a través de su toxicidad

dad y/o secuelas, conducir a la malnutrición y al SAC. La quimioterapia (QT) citotóxica es una piedra angular del tratamiento oncológico pero sus efectos secundarios sobre el aparato digestivo tienen repercusiones relevantes en la nutrición pues se pueden producir cambios en la percepción de olores y sabores, náuseas y vómitos, anorexia, saciedad precoz, mucositis, diarrea y/o estreñimiento.

FACTORES DEPENDIENTES DEL PROPIO PACIENTE

Su apetito y su ingesta pueden verse comprometidos por aspectos físicos de la enfermedad pero también por los psíquicos y sociales; también hay que considerar la inducción, por efecto del tumor, del aumento de las hormonas catabolizantes y disminución de las anabolizantes y el aumento de sustancias anorexígenas como la serotonina, la melanocortina o la leptina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SAC

Podemos considerar el SAC como un proceso evolutivo, con distintas etapas que pueden diferenciarse y que no tienen que ser necesariamente recorridas por todos los pacientes (6). Sus manifestaciones clínicas también son distintas.

- La *precaquexia*: es la etapa más temprana. Se considera que existe cuando el paciente tiene anorexia y ha perdido de forma involuntaria hasta un 5 % de peso y ya se han iniciado los cambios metabólicos (intolerancia a la glucosa).
- La *caquexia*: se considera cuando el paciente presenta:
 - Una pérdida de peso mayor del 5 % en los últimos 3 meses o del 10 % en 6 meses o
 - Un índice de masa corporal menor de 20 y una pérdida de más del 2 % del peso o
 - Sarcopenia (pérdida de masa magra) y pérdida de peso mayor del 2 %
 - Aparecen los mediadores inflamatorios.
- La *caquexia refractaria*: suele coincidir con etapas avanzadas del cáncer y ausencia de respuesta al tratamiento antitumoral y al del propio síndrome. Se caracteriza por un catabolismo acelerado, suele asociarse a un ECOG superior a 2 y a una corta expectativa de vida, menor de 3 meses.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS (7)

Los pacientes oncológicos en riesgo de padecer SAC deben ser evaluados a fin de conseguir un diagnóstico precoz, en situación de precaquexia o, si no es posible, en la de caquexia, pues ambas son sensibles al manejo terapéutico.

- Cuando el paciente cuente pérdida involuntaria de al menos un 5 % de su peso y tiene pérdida de apetito se recomienda hacer una *valoración nutricional* evaluando: peso, índice de masa corporal, masa muscular y *performance status* (ECOG o Karnofsky). En cuanto a la analítica que puede sernos de utilidad para valorar la inflamación sistémica tenemos, en la clínica diaria, la albúmina y la proteína C reactiva.
- Respecto a los *instrumentos* de evaluación, aunque el PG-SGA (evaluación global subjetiva generada por el paciente) es muy informativa porque combina datos cualitativos con semcuantitativos y sirve tanto para pacientes oncológicos ingresados como para ambulatorios, hay otros de reconocida utilidad como el MUST (instrumento de evaluación universal de malnutrición) usado en pacientes ambulatorios, el NRS-2002 (despistaje de riesgo nutricional) para pacientes ingresados y el MNA-SF (minievaluación nutricional en forma corta) adecuado para los ancianos.

Por su brevedad y sencillez destaca el *NUTRISCORE* pues consta de 2 preguntas, una respecto a la pérdida de apetito y otra a la pérdida de peso, con varias posibles respuestas, valoradas con distinta puntuación y también incluye la localización tumoral y el tratamiento recibido por el paciente; con la puntuación final que se obtenga con esa información podemos conocer la situación nutricional (alto riesgo de desnutrición si es igual o mayor de 5) (8).

- Técnicas como la *bioimpedancia (BIA)*, la *absorciometría dual (DEXA)* o la *TAC a nivel lumbar* sirven para valorar la masa muscular pero no son de uso común en las consultas/plantas de oncología.

TRATAMIENTO DEL SAC

La *prevención* del SAC por detectarse la situación de precaquexia es la forma ideal de tratamiento pero, si no puede hacerse, el manejo del SAC tiene como estrategias fundamentales el soporte nutricional y farmacológico, además del manejo antitumoral.

- *Tratamiento* eficaz, si es posible, *del tumor subyacente* y manejo de una serie de síntomas tales como las náuseas, los vómitos, la mucositis, el dolor y la depresión -algunos de causa tumoral y otros efectos tóxicos del propio tratamiento-, ya que contribuyen al desarrollo del SAC. Es importante considerar que el adelgazamiento y la pérdida muscular previos al inicio de la *quimioterapia* se asocian a mayor riesgo de toxicidad, peor PS, descenso de la calidad de vida y acortamiento de la supervivencia; por otro lado, las terapias dirigidas (en particular los *inhibidores multikinasa*) también se han asociado con pérdida de peso y de masa muscular.

- *Tratamiento nutricional (9)*. Lo primero que hay que destacar es que un paciente con SAC o en riesgo de sufrirlo debe ser valorado por un nutricionista y las recomendaciones nutricionales deben ser establecidas y controladas por él. Tras la imprescindible *valoración nutricional*, las alternativas posibles van desde los consejos nutricionales y los *suplementos* hasta las formas de *nutrición artificial* enteral o parenteral; hay un amplio espectro de posibilidades adaptadas a las circunstancias y necesidades de cada paciente, que pueden ser cambiantes en el tiempo. El *consejo dietético* es la forma más simple de intervención pero si el paciente ingiere solo entre el 50 y el 75 % de sus requerimientos nutricionales, se establece la necesidad de los *suplementos*; si no es posible la ingesta oral se prescribe la *nutrición enteral* en una de sus dos formas: a través de sonda nasogástrica o a través de gastronomía percutánea (PEG); esta segunda se prefiere cuando la necesidad de nutrición enteral tenga que prolongarse durante 4 semanas o más. Finalmente, en caso de impracticabilidad del aparato digestivo -temporal o definitiva- está la opción de la *alimentación parenteral*, incluso domiciliaria, para mayor comodidad del paciente y su entorno. Para establecer su indicación la expectativa de supervivencia del paciente debe ser superior a 2-3 meses.
- *Tratamiento farmacológico (10)*. Hay 2 fármacos que tienen la capacidad de aumentar el apetito de los pacientes oncológicos también su peso: el acetato de megestrol y los corticosteroides. Ambos tienen indicación en el SAC.
 - El *acetato de megestrol* es un derivado semisintético de la progesterona que se administra en comprimidos o sobres de 160 mg; el incremento del apetito se produce desde las dosis más bajas pero el aumento de peso es dosis-dependiente en el intervalo de 320-800 mg/día; dosis superiores no producen un aumento mayor del peso pero sí la aparición de efectos adversos. El mecanismo de acción del acetato de megestrol no está claramente establecido; los principales factores implicados parecen ser el incremento en los niveles de neuropeptido Y (NPY) en el hipotálamo y la inducción de la lipogénesis; también se ha descrito la inhibición del núcleo ventromedial del hipotálamo, por interferencia con los canales iónicos de calcio, así como un posible efecto en la disminución de las citoquinas circulantes. Sus principales efectos adversos son la aparición de edemas, impotencia sexual, alteraciones menstruales, hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, hepatotoxicidad y enfermedad tromboembólica;

esta última se ha invocado como causa fundamental para evitar su prescripción pero los datos nos muestran que es poco frecuente.

- Los *corticoesteroides* también tienen indicación en el SAC pero presentan algunas desventajas respecto al acetato de megestrol como son el desarrollo de tolerancia al cabo de varias semanas de tratamiento, un aumento de peso a expensas, sobre todo, de retención de líquidos y una toxicidad bien conocida con su uso prolongado. Por estas razones, se reservan para tratar el SAC de aquellos pacientes con una corta expectativa de vida.
- *Estrategias futuras* podrían ser el incremento de la investigación en productos potencialmente efectivos (ácidos grasos omega-3, talidomida, cannabinoideos, ghrelina, bortezomib e inhibidos de la COX-2), tratamientos combinados y nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales anti-IL-6, melanocortina, antagonistas β -2 y análogos del receptor modulador de andrógenos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Brera E. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
2. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS; on behalf of the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
3. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(5):1187-96.
4. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24(5):801-14.
5. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006;21(Supl 3):4-9.
6. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet* 2018;117:297-310.
7. De las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Trans Oncol* 2019;21:87-93.
8. Gómez Candela C, Martín Peña G, del Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C, Castillo Rabaneda R. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* 2017;33:297-303.
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:11-48.
10. Tuca A, Jiménez Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):625-36.

Tumores agnósticos. Bases biológicas y diseño de estrategias terapéuticas

IVANA SULLIVAN

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Los avances en el conocimiento de la biología del cáncer y el diagnóstico molecular (secuenciación genómica) son la clave del desarrollo de la medicina de precisión.

La medicina de precisión permite que un porcentaje de pacientes con diferentes tumores puedan recibir tratamientos personalizados (dirigidos a estas alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo del tumor) los cuales tienen una mayor especificidad y, por tanto, se espera una mayor eficacia y menor toxicidad comparadas con los tratamientos convencionales.

El concepto de que la biología tumoral y/o la inmunidad del huésped podrían definir mejor las subpoblaciones de pacientes con alteraciones accionables en todos los tipos histológicos, ha marcado el comienzo de una nueva era en el desarrollo de fármacos definido por la búsqueda de terapias histológicas-agnósticas. Esto ha impulsado el desarrollo de los estudios tipo *basket*, es decir, estudiar un mismo fármaco en múltiples tipos de tumores con la misma alteración genómica (1).

Hasta la fecha, dos biomarcadores han demostrado de manera robusta ser diana en distintos tumores (Tabla I). Uno de ellos es el estado de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H, en inglés) como biomarcador

de sensibilidad a la inhibición de los puntos de control inmunológico. Esto llevó al diseño de varios estudios que analizan la eficacia de pembrolizumab (anti-PD1) en pacientes con tumores MSI-H, independientemente del órgano de origen (2,3).

El segundo es un grupo de proteínas quinasas relacionadas con la tropomiosina (TRK, en inglés), TRKA, TRKB y TRKC, que son receptores transmembrana con un papel importante en la fisiología y el desarrollo del sistema nervioso central y periférico (4). Estas glicoproteínas están codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente, y son activadas por su unión a proteínas de la familia de la neurotrofina (NT) (NGF para TRKA, BDNF y NT-3 para TRKB, y NT-4 para TRKC).

Larotrectinib es un potente inhibidor tirosina quinasa (ITQ) selectivo de pan-TRK y de administración oral. Entrectinib es otro potente ITQ disponible por vía oral que tiene actividad frente a pan-TRK, además de *ROS1* y *ALK*. La eficacia de ambos fármacos ha sido reportada en una serie de estudios multicéntricos fase I y II que incluyeron pacientes con tumores sólidos de diferente localización, con enfermedad localmente avanzada/irresecable o metastásica y fusiones de *NTRK* (5-8) (Tabla I).

TABLA I.

<i>Molecular alteration</i>	<i>Biomarker</i>	<i>Therapeutic agent tested</i>	<i>Trial characteristics</i>	<i>Study population</i>	<i>Efficacy results^a</i>
MSI-H/ dMMR	dMMR determined by IHC or MSI-H status determined by PCR; no concurrently approved companion biomarker	Pembrolizumab	Pool analysis of five phase II trials (KEYNOTE-0.12, 0.16, 0.28, 158, 164)	<i>n</i> = 149; 15 tumour types: CRC (<i>n</i> = 90); endometrial (<i>n</i> = 14); biliary (<i>n</i> = 11); gastric (<i>n</i> = 9); small intestine (<i>n</i> = 8); breast (<i>n</i> = 2); prostate (<i>n</i> = 2)	ORR: 39 %; CRs: 7 %; DCR: 60 %; mDOR: NR; DOR \geq 6 months: 78 %; mPFS: 4 months

(Continúa en página siguiente)

TABLA I. (CONT.)

<i>Molecular alteration</i>	<i>Biomarker</i>	<i>Therapeutic agent tested</i>	<i>Trial characteristics</i>	<i>Study population</i>	<i>Efficacy results^a</i>
<i>NTRK</i> fusions	<i>NTRK</i> fusions without a known acquired resistance mutation; no concurrently approved companion biomarker	Larotrectinib	Pooled analysis of phase I trial on adults, a phase I/II in pediatric patients (SCOUT) and a basket phase II trial (NAVIGATE)	<i>n</i> = 55; 17 tumour types: salivary gland (<i>n</i> = 12); STS (<i>n</i> = 11); fibrosarcoma (<i>n</i> = 13); thyroid (<i>n</i> = 5); lung (<i>n</i> = 4); CRC (<i>n</i> = 4); melanoma (<i>n</i> = 4); GIST (<i>n</i> = 3); cholangiocarcinoma (<i>n</i> = 2)	ORR: 80 %; CRs: 16 %; DCR: 89 %; mDOR: NR; DOR 12 ≥ months: 71 %; mPFS: NR
		Entrectinib	Pooled analysis of two phase I trials (ALKA-372-001, STARTRK-1) and a phase II trial (STARTRK-2)	<i>n</i> = 54; 10 tumour types: sarcoma (<i>n</i> = 12); lung (<i>n</i> = 10); breast (<i>n</i> = 6); MASC (<i>n</i> = 5); thyroid (<i>n</i> = 4); CRC (<i>n</i> = 3); neuroendocrine (<i>n</i> = 3); pancreatic (<i>n</i> = 3)	ORR: 57 %; CRs: 7 %; DCR: 93 %; mDOR: 10.4 months; DOR 12 ≥ months: 45 %; mPFS: 11 months

CR: complete response; CRC: colorectal cancer; DCR: disease-control rate; dMMR: mismatch-repair deficient; DOR: duration of response; GIST: gastrointestinal stromal tumour; IHC: immunohistochemistry; m, median; MASC: mammary analogue secretory carcinoma; MSI-H: microsatellite instability-high; NR: not reported; ORR: overall response rate; PFS: progression-free survival; STS: soft-tissue sarcoma. ^aTable presents data available at the time of approval; new data have been subsequently presented or published. Modificado de cita 9.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramsey SD, Shankaran V, Sullivan SD. Basket Cases: How Real-World Testing for Drugs Approved Based on Basket Trials Might Lead to False Diagnoses, Patient Risks, and Squandered Resources. *J Clin Oncol* 2019;3472-4.
- Le DT, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;2509-20.
- Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;409-13.
- Klein R, Jing S, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M. The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 1991;189-97.
- Drilon A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;731-9.
- Hyman DM, et al. 445PD — durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;(Suppl. 5):v162-v163.
- Drilon A, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;400-9.
- Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1/2 trials. *Lancet Oncol* 2019;271-82.
- Pestana RC, Sen S, Hobbs BP, Hong DS. Histology-agnostic drug development — considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;555-68.

Nuevos biomarcadores con evidencia clínica

ROSARIO GARCÍA CAMPELO, JOAQUÍN MOSQUERA MARTÍNEZ, MARTÍN IGOR GÓMEZ-RANDULFE RODRÍGUEZ

Unidad de Tumores Torácicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario A Coruña (CHUAC). Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC). A Coruña

INTRODUCTION

In the evolving landscape of precision oncology, genomic characterization of tumors has become crucial in order to move towards a molecular-based therapy. Recently, translational research has offered new perspectives in systemic cancer treatment thanks to the identification of novel oncogenic targets and the development of new targeted therapies, followed by the latest applications of genomic sequencing. Simultaneously, next-generation sequencing (NGS) has expanded its accessibility, being incorporated into clinical studies at the time of the initial screening, disease progression, and often in longitudinal monitoring of molecular changes. Consequently, new potentially targetable molecular alterations have been identified in several different types of tumors, leading to the development of tumor-agnostic treatments.

NTRK

A diverse range of genomic alterations affect NTRK, including chromosomal rearrangements, point mutations, in-frame deletions and splice variants have been described. NTRK fusions result in constitutively active, ligand-independent downstream signalling and are the only NTRK alteration currently recognized to be clinically targetable. The exact prevalence of NTRK fusions in solid tumors has not been fully determined. Fusions involving NTRK have been identified as central drivers of rare cancer types: NTRK fusions are detected in 92 %, 100 % and 92 % of secretory breast carcinomas, mammary analogue secretory carcinomas of the salivary gland and congenital fibrosarcomas, respectively. Furthermore, NTRK fusions are recurrent events in an array of more common cancers, including NSCLC (0.1-3.3 %), CRC

(0.5-2.0 %), papillary thyroid carcinomas (PTCs; 12 %), brain tumors (3 % in adults and 40 % in paediatric patients) and sarcomas (1 %).

Entrectinib is a central nervous system (CNS)-penetrating potent oral inhibitor of TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, and ALK. Three phase I/II clinical trials (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) evaluated the efficacy and safety of entrectinib in metastatic or locally advanced solid tumors with NTRK1, NTRK2, and NTRK3 gene fusions were implemented as a basket trial, and integrated analyses were conducted. Fifty-four patients with NTRK fusion gene-positive solid tumors were registered as the efficacy-evaluable population. A total of 22 % of cases had CNS metastases. The tumor types were sarcoma (24 %), NSCLC (19 %), and mammary analogue secretory carcinoma (13 %). CNS metastasis was found in 60 % of NSCLC. The ORR was 57 % and the median PFS was 11.2 months. Among the 12 patients with baseline CNS disease, 6 (50 %) had a partial response, and 4 (33 %) had stable disease. The ORR rate for NSCLC was 70 %, and the median PFS was 14.9 months (95 % CI, 4.7 months to not evaluable). On August 15, 2019, it was announced that entrectinib had been accelerated approval for the treatment of such patients by the FDA.

Larotrectinib is the first pan-TRK selective inhibitor in clinical development. The results of the integrated analysis of a total of 59 cases of: (1) a phase I trial for adults; (2) a phase I/II trial for children; and (3) a phase II trial for adults and adolescents were reported in 2018. Based on those results, in November 2018, the FDA granted accelerated approval to larotrectinib for adult and pediatric patients with NTRK gene fusion-positive solid tumors. Furthermore, additional analysis results of the same study, which expanded the analysis targets to 159 cases, were reported in April 2020. The tumor types were soft tissue sarcomas (69 cases; including infantile

fibrosarcoma, gastrointestinal stromal tumor, and others), followed by thyroid cancer (26 cases), salivary gland tumor (21 cases), and NSCLC (12 cases), as well as other solid tumors, including more than 20 different tissue types. The ORR was 79 % (95 % CI, 72 %-85 %), with 16 % showing a complete response and 63 % a partial response. Responses were noted regardless of tumor type, age, or TRK fusion characteristics. Among patients with NSCLC, the ORR was 75 % (95 % CI, 43 %-95 %). The median PFS was 28.3 months (95 % CI, 22.1 months to not evaluable), and the median overall survival was 44.4 months (95 % CI, 36.5 months to not evaluable).

RET

Aberrant activation of *RET* is a critical driver of growth and proliferation in diverse solid tumors. Multikinase inhibitors (MKIs) showing anti-RET activities have been tested in *RET*-altered tumors with variable results. New selective RET inhibitors such as pralsetinib (BLU-667) and selpercatinib (LOXO-292) have been developed in clinical trials. Selpercatinib was granted ‘Accelerated Approval’ by the US FDA on 8 May 2020 for metastatic RET-fusion. NSCLC and thyroid cancer as well as for RET-mutant MTC according to the result of a phase I/II, open-label, first-in-human study (LIBRETTO-001). Among 105 RET-fusion, NSCLC patients pretreated with platinum chemotherapy, ORR was 64 %. The median duration of response (DoR) was 17.5 months. In 39 treatment-naïve patients, the ORR was 85 % (95 % CI 70 % to 94 %), and the median DoR was not reached.

Preliminary results of the phase I/II ARROW trial conducted with pralsetinib in RET-altered tumors showed that pralsetinib is more active and tolerable compared with MKIs in NSCLC and thyroid cancer. Among patients with RET fusion, NSCLC treated at the recommended phase II dose of 400 mg once daily, the ORR was 70 % (95 % CI 50 % to 86 %) in 27 treatment-naïve patients and it was 57 % (95 % CI 46 % to 68 %) in 87 platinum-pretreated patients. The median DoR was 9.0 months in naïve patients (95 % CI 6.3-NE) and it was not reached in the pretreated group (95 % CI 15.2-NE). Significantly, pralsetinib appeared active regardless of prior immunotherapy, RET fusion partner and presence of intracranial metastases. Pralsetinib has also demonstrated promising clinical activity in RET thyroid cancers. Among 53 response evaluable MTC patients previously treated with cabozantinib or vandetanib, the ORR was 60 % (95 % CI 46 % to 74 %). The median DoR was not reached (95 % CI NE-NE), and the 18-month DoR rate was 90 % (95 % CI 77 % to 100 %). In 19 patients with RET-mutant MTC who had not received prior systemic treatment, the confirmed ORR was 74 % (95 % CI 49 % to 91 %). The median DoR was not reached (95 % CI 7 months-NE), with 12 of 14 responders remaining in response for up to 15 months as of the data cut-off date. In

nine patients with RET fusion thyroid cancer, the confirmed ORR was 91 % (95 % CI 52 % to 100 %). The median DoR was not reached (95 % CI 8 months-NE) with seven of eight responders remaining in response for up to 20 months as of the data cut-off date of 13 February 2020. Pralsetinib has been granted accelerated approval by the US FDA on 5 September 2020 for metastatic RET fusion-positive NSCLC and granted ‘Breakthrough Therapy Designation’ for RET altered thyroid cancer based on these data.

KRAS INHIBITION

RAS GTPases are low-molecular-weight proteins that are commonly mutated in human cancers. Mutant RAS proteins result in abnormally high levels of MAPK activation, leading to dysregulation of cellular growth and division. Mutant KRAS in particular has long been considered to be untargetable, although encouraging results from studies with specific small-molecule inhibitors of the KRASG12C mutant isoform have been presented in the past few years. One of these inhibitors is AMG 510, which has been tested in a phase I trial. A total of 129 patients (59 with NSCLC, 42 with colorectal cancer, and 28 with other tumors) were included in dose escalation and expansion cohorts. Patients had received a median of 3 (range, 0 to 11) previous lines of anticancer therapies for metastatic disease. No dose-limiting toxic effects or treatment-related deaths were observed. A total of 73 patients (56.6 %) had treatment-related adverse events; 15 patients (11.6 %) had grade 3 or 4 events. In the subgroup with NSCLC, 32.2 % (19 patients) had a confirmed objective response (complete or partial response) and 88.1 % (52 patients) had disease control (objective response or stable disease); the median progression-free survival was 6.3 months (range, 0.0+ to 14.9 [with + indicating that the value includes patient data that were censored at data cut-off]). In the subgroup with colorectal cancer, 7.1 % (3 patients) had a confirmed response, and 73.8 % (31 patients) had disease control; the median progression-free survival was 4.0 months (range, 0.0+ to 11.1+). Responses were also observed in patients with pancreatic, endometrial, and appendiceal cancers and melanoma.

Another small-molecule inhibitor of KRAS G12C currently being evaluated in early-phase trials is MRTX849. Additionally, various other approaches including, SHP2, SOS1 and eIF4 inhibition, have been utilized to abrogate tumor growth in *K-RAS* mutant cells, resulting in a renewed interest in this pathway.

NRG1

Fusions involving the neuregulin-1 gene (NRG1) result in ErbB-mediated pathway activation and therefore present a rational candidate for targeted treatment. The

most frequently reported NRG1 fusion is CD74-NRG1, which most commonly occurs in patients with invasive mucinous adenocarcinomas (IMAs) of the lung, although several other NRG1 fusion partners have been identified in patients with lung cancer, including ATP1B1, SDC4, and RBPMS. NRG1 fusions are also present in patients with other solid tumors, such as pancreatic ductal adenocarcinoma. ErbB-targeted treatments, such as afatinib, a pan-ErbB tyrosine kinase inhibitor, are potential therapeutic strategies to address unmet treatment needs in patients harboring NRG1 fusions. Taken together, these results suggest that NRG1 fusions are potentially actionable genetic events that occur across tumour histologies and have the potential to become histology-agnostic targets.

CONCLUSIONS

Novel targeted therapies have emerged from the evolution of our understanding of molecular and immunological determinants of malignancies that transcend traditional criteria based on histology. This new categorization on the basis of molecular alterations has inaugurated an era of histology-agnostic drug development, opening the door to novel therapeutic opportunities but also facing us with future challenges.

REFERENCES

1. Tognon C, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002;2:367-76.
2. Bishop JA, et al. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol* 2013;44:1982-8.
3. Rosen EY, et al. TRK fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. *Clin. Cancer Res* 2019;36:1624-32.
4. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al, trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
5. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-40.
6. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.
7. Food and Drug Administration. Access Data on Selpercatinib (Retevmo). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s0001bl.pdf
8. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(9):813-24.
9. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
10. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion. non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9515.
11. Food and Drug Administration. Access Data on Pralsetinib (Gavreto). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s0001bl.pdf
12. Taylor MH, Gainor JF, Hu MI-N, et al. Activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-altered thyroid cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):6018.
13. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020;383:1207-17.
14. Hallin J, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2019;10:54-71.
15. [No authors listed] Dueling KRASG12C inhibitors achieve responses. *Cancer Discov* 2020;10.
16. Jonna S, et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:4966.
17. Liu SV, et al. 1969P: targeting NRG1-fusions in multiple tumour types: Afatinib as a novel potential treatment option. *Ann. Oncol* 2019;30(Suppl. 5):v791-v792.

El valor de los biosimilares

FERNANDO DE MORA PÉREZ

Farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

Biosimilar, o medicamento biológico similar, es un producto biológico que comparte con otro medicamento, llamado de referencia, el principio activo, la vía de administración, la dosis y las indicaciones para las cuales está autorizado. Es decir, biosimilar es un medicamento biológico esencialmente igual a otro porque se desarrolla con ese fin. Lo avala la misma agencia que aprobó el producto de referencia, pero lo avalan también los más de 14 años de presencia de biosimilares en el mercado europeo. ¿Qué valor aporta entonces un biosimilar? Mucho. La experiencia europea en ciencia, regulación, mercado y utilización de biosimilares, y la lógica de la dinámica del mercado farmacéutico, nos permiten aseverarlo. La competencia que genera la llegada de biosimilares redundante en una rivalidad comercial que beneficia en última instancia a los pacientes. Por eso conviene que, esencialmente las administraciones sanitarias y las sociedades científicas, contribuyan a garantizar la sostenibilidad del mercado de los biosimilares. La competencia provoca una reducción de los precios que permite optimizar recursos de un sistema sanitario muy diezmado. Esos recursos se redistribuyen hacia el acceso de más pacientes a terapias biológicas, la adquisición de tecnología sanitaria y de medicamentos innovadores, etc. Pero además el aumento de la masa crítica de pacientes tratados puede llevar a cambios del paradigma terapéutico; la identificación de nuevos beneficios terapéuticos. El valor de los biosimilares trasciende su impacto en la redirección de fondos. Mitiga por ejemplo el riesgo de desabastecimiento y promueve la innovación. Esto último se logra en varios frentes. Por ejemplo, a) en el lanzamiento por parte del laboratorio titular del producto de referencia de nuevas alternativas terapéuticas (p. ej. formulaciones subcutáneas); b) en la incorporación de innovación en el propio biosimilar (p. ej. mejora del dispositivo de administración); c) en la aceleración de avances tecnológicos (p. ej. mayor con-

sistencia entre lotes del biosimilar); y d) en la oportunidad de evolución del biosimilar una vez en el mercado (p. ej. desarrollo de una variante subcutánea de infliximab a partir del biosimilar) (Figs. 1 y 2). La apuesta de valor que suponen los biosimilares es indiscutible, y no existe evidencia científica alguna que permita cuestionar su rendimiento terapéutico. Por eso si el lanzamiento del biosimilar se convirtiese en una mera herramienta inductora de descuento del medicamento original, se revertiría a un monopolio que, en exceso, sería nocivo para el sistema. Tenemos pacientes hoy, y tendremos pacientes mañana. Facitemos un mercado sostenible para los medicamentos biosimilares.

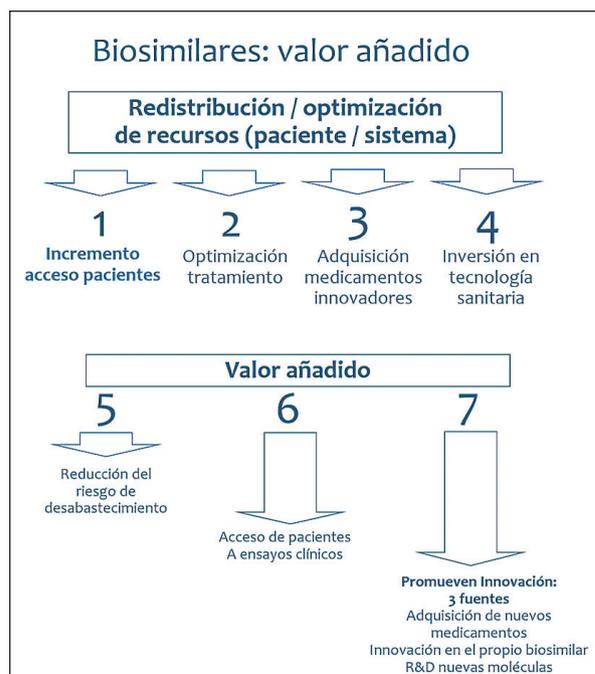


Fig. 1.

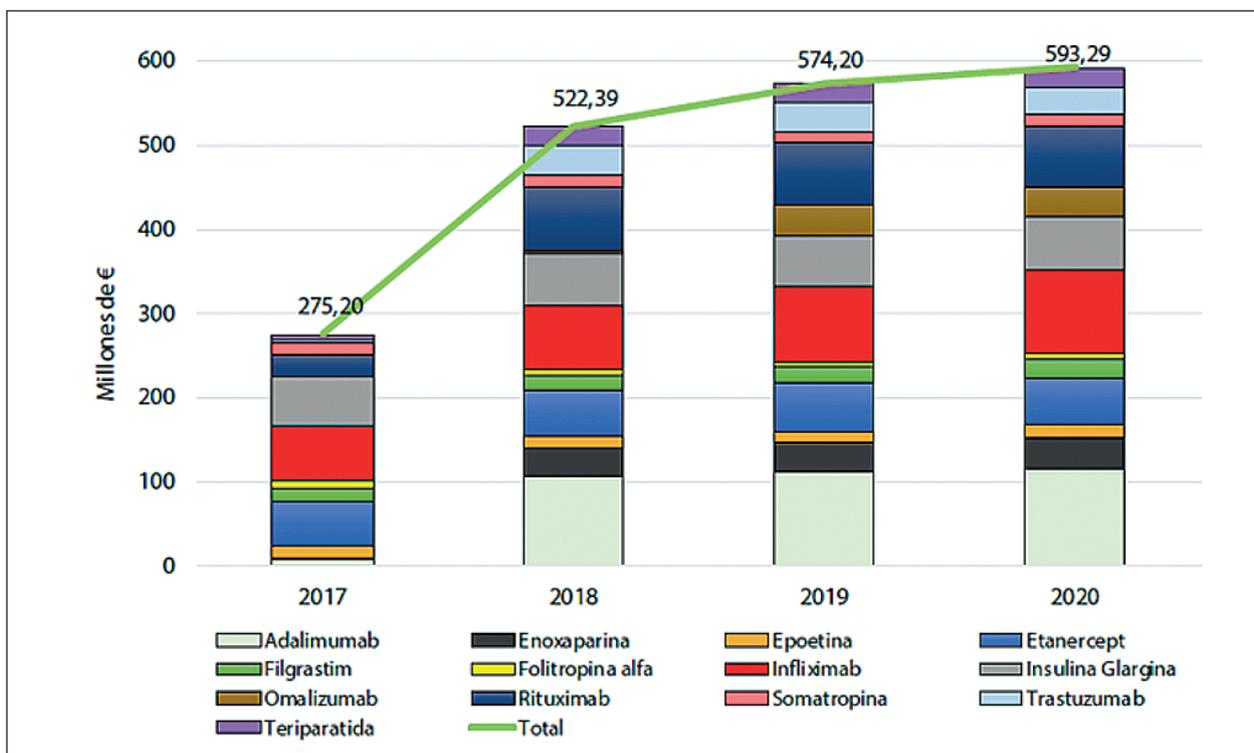


Fig. 2. La evolución del ahorro estimado tras la introducción de los biosimilares. Fuente: Informe Fundación Weber. González A, et al. La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud, 2017.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- De Mora F. Biosimilar: what it is not. Br J Clin Pharmacol 2015;80:949-56.
- González A, et al. La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud. Informe Fundación Weber; 2017.
- Ramírez E, Morell A. Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Prescripción de fármacos. 2017;23(5).
- IQVIA. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2018. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642>
- IQVIA Institute. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment. 2018. Available from: <https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>
- De Mora F. Biosimilares: A Value Proposition. BioDrugs 2019. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00360-7>

Cáncer de pulmón sin diana terapéutica. Nuevo horizonte en la primera línea. Identificando mejores perfiles de pacientes. Redefiniendo el tratamiento

BARTOMEU MASSUTÍ SUREDA, JUAN LUIS MARTÍ-CIRIQUIAN,
NATIVIDAD MARTÍNEZ-BANACLOCHA, LUCÍA GÓMEZ GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Alicante – ISABIAL. Alicante

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) supone aproximadamente el 75-80 % de los casos de cáncer de pulmón en España (1). El 40 % de los pacientes se diagnostican en estadio IV con metástasis a distancia y su probabilidad de supervivencia a los 5 años es inferior al 10 % (2).

Los cambios en el tratamiento del CPNM avanzado y la mejoría en la supervivencia de los pacientes han sido consecuencia de dos factores:

1. La definición de alteraciones genómicas de potencial oncogénico que a su vez son susceptibles de tratamientos dirigidos y que en la actualidad puede alcanzar el 20 % de los casos de histología no escamosa (3).
2. El desarrollo de la inmunoterapia (IT) con anticuerpos dirigidos a los puntos de control de la respuesta inmune cuya utilidad clínica se validó inicialmente en pacientes pretratados con quimioterapia (QT) basada en platino (4) y que en la actualidad se ha situado en la primera opción terapéutica en la mayoría de casos con CPNM avanzado (5,6).

Una vez excluidas las alteraciones genómicas oncogénicas, el posicionamiento de la inmunoterapia en la 1.^a línea terapéutica del CPNM avanzado se ha basado en ensayos clínicos con diferentes diseños y con diferente resultado:

1. IT vs. QT (EE CC Keynote 024 y Keynote 042 con pembrolizumab; CheckMate 026 con nivolumab; IMPower 110 con atezolizumab).
2. IT + QT vs. QT (EE CC Keynote 189 y Keynote 407 con pembrolizumab; IMPower 150, IMPower 130, IMPower 131 e IMPower 132 con atezolizumab).
3. IT+IT +/- QT (CheckMate 227 y CheckMate 9LA con nivolumab e ipilimumab; MYSTIC y NEPTUNE con durvalumab y tremelimumab).

Los factores clínicos que determinaron el diseño de los EE CC de IT en 1.^a línea del CPNM avanzado fueron:

histología (escamosa vs. no-escamosa) y nivel de expresión IHQ de PDL1 (> 50 % vs. 1-49 % vs. < 1 %) (Fig. 1).

La monoterapia con pembrolizumab mostró ser superior a la QT en pacientes con tumores con PDL1 > 50 % incrementando la tasa de respuesta (46,1 vs. 31,1 %), la mediana de la duración de la respuesta (29,1 vs. 6,3 meses), la mediana de supervivencia libre de progresión (7,7 vs. 5,5 meses con HR 0,50) y la mediana de supervivencia (26,3 vs. 13,4 meses con HR 0,62) (7). Cuando se comparó pembrolizumab frente a QT en pacientes con tumores con PDL1 > 1 % la HR global para supervivencia se situó en 0,81 siendo de 0,69 en el subgrupo de PDL1 > 50 % (8). En el EC de monoterapia con atezolizumab la HR global para supervivencia fue de 0,83 (0,65-1,07) y alcanzó el 0,59 (0,40-0,89) para el grupo de alta expresión de PDL1 (9).

La combinación de pembrolizumab con platino-pemetrexed en tumores de histología no escamosa ha demostrado superioridad frente a QT exclusiva en tasa de respuesta (48 vs. 19,4 %), duración de la respuesta (15,1 vs. 7,1 meses) y en supervivencia (22 vs. 10,7 meses con HR 0,56) (10). Asimismo la combinación de pembrolizumab con carboplatino-paclitaxel en tumores con histología escamosa supone un incremento en la tasa de respuesta (57,9 vs. 38,4 %), duración de la respuesta (7,7 vs. 4,8 meses) y en la supervivencia (HR 0,64) (11).

La asociación de atezolizumab y bevacizumab a carboplatino-paclitaxel se muestra superior a la combinación carboplatino-paclitaxel-bevacizumab en pacientes con tumores de histología no escamosa considerados para tratamiento antiangiogénico (49 % con PDL1 negativo) con incremento en la tasa de respuesta (63,5 vs. 48 %), duración de la respuesta (9 vs. 5,7 meses) y supervivencia (19,2 vs. 14,7 meses con HR 0,78) (12). También la adición de atezolizumab a la QT con carboplatino-nab-paclitaxel en histología no escamosa supuso un aumento en la supervivencia (18,6 vs. 13,9 meses con

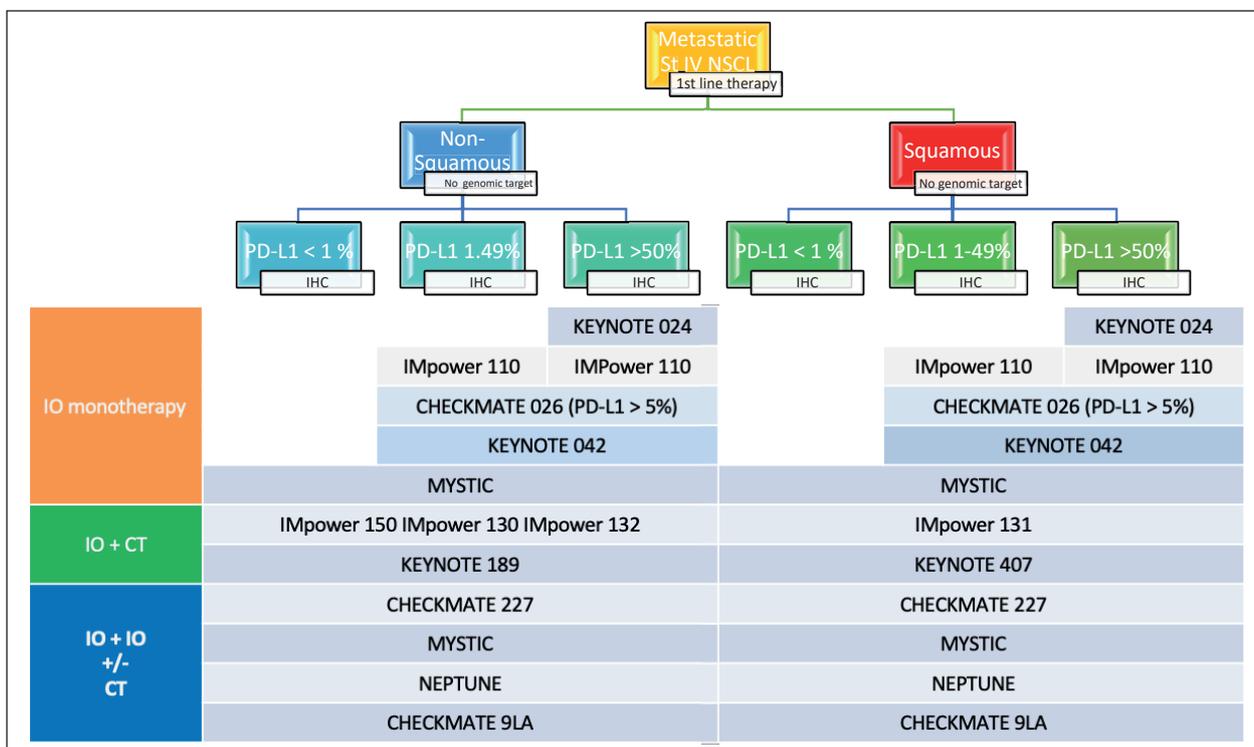


Fig. 1.

HR 0,79) (13). En cambio esta misma combinación en tumores con histología escamosa no fue superior a la QT exclusiva (14,2 vs. 13,5 meses, HR 0,88) (14).

La doble asociación de IT con anti-PD-1 (nivolumab) y anti-CTLA-4 (ipilimumab) fue comparada frente a nivolumab monoterapia y frente a QT en 2 grupos paralelos con PDL1 < 1 % o PDL1 > 1 %. Observándose un incremento significativo en la duración de la respuesta para la doble IT tanto en PDL1 > 1 % (23,2 vs. 15,5 vs. 6,7 meses) como en PDL1 < 1 % (18 vs. 8,3 vs. 4,8 meses) logrando también un incremento de supervivencia (17,1 vs. 15,7 vs. 14,9 meses, HR 0,79) en el grupo PDL1 > 1 % y de mayor magnitud en el grupo PDL1 < 1 % (17,2 vs. 15,2 vs. 12,2 meses, HR 0,64) (15).

La combinación de nivolumab e ipilimumab administrada conjuntamente con 2 ciclos de QT ha demostrado superioridad frente a la administración de 4 ciclos de QT con aumento de tasa de respuesta (38 vs. 25 %), duración de la respuesta (mediana 11,3 vs. 5,6 meses) y supervivencia (15,6 vs. 10,9 meses con HR 0,66) y el beneficio observado fue de la misma magnitud en ambas histologías (HR 0,62 en escamoso y HR 0,69 en no-escamoso) (16).

Los mecanismos de acción de la IT comportan una interacción entre las dianas (puntos de regulación inmunes), las células tumorales y el microambiente. Se ha llevado a cabo un continuo esfuerzo de investigación en búsqueda de factores predictivos para respuesta a la IT en el CPNM. Se han estudiado múltiples factores pendientes de validación y estandarización como son: la carga

mutacional (*tumor mutational burden* TMB), los neoantígenos, los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs), firmas genéticas, Treg, componentes del microambiente...). Pero hasta el momento el único factor con implicación en la práctica clínica lo constituye el nivel de expresión de PDL1 determinado mediante técnica inmunohistoquímica. Este factor presenta limitaciones inherentes a su naturaleza de variable continua y a variaciones espaciales y temporales debidas a la misma dinámica de la respuesta inmune.

Finalmente en la decisión del tratamiento para un paciente concreto la elección entre las diversas alternativas debe basarse en los datos de eficacia y seguridad provenientes de los EE CC pero debe integrarse con las características del paciente (edad, comorbilidad, PS, tabaquismo, preferencias, contraindicaciones para la IT), las características de la enfermedad (carga tumoral, localizaciones metastásicas), y las características del tumor (histología, PDL1, TMB...).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruano-RavinPa A, Provencio M, Calvo de Juan V, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open 2020;5:e001021. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001021
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the forthcoming (Eight) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thor Oncol 2016;11:39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009

3. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov* 2017;7:596-609 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1337
4. Nivolumab versus Docetaxel in advanced Squamous-cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
5. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):3-17. Published online 2018 Nov 17. DOI: 10.1007/s12094-018-1978-1
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
7. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-based chemotherapy for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46. DOI: 10.1200/JCO.18.00149
8. Mok TS, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:1819-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7
9. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim overall survival analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-selected NSCLC. *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v851-v934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394
10. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo plus Pemetrexed and Platinum for previously untreated metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2020;38:1505-17. DOI: 10.1200/JCO.19.03136
11. Paz-Ares Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865
12. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic NonSquamous NSCLC *N Engl J Med* 2018;378:2288-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948
13. West H, McLeod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (Impower130): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:924-37.
14. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with Carboplatin and Nab-Paclitaxel in advanced squamous NSCLC (Impower131): Results from a randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol* 2020;15:1351-60.
15. Ramalingam SS, Ciuleanu TD, Pluzanski A, et al. Nivolumab+Ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9500.
16. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo Dols M, et al. Nivolumab + Ipilimumab + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy vs 4 cycles chemo as first-line treatment for stage IV/recurrent non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9501.

Comités moleculares: ¿realidad o ficción?

ARÁNZAZU MANZANO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

En los últimos 10-15 años hemos asistido a una revolución tecnológica que nos ha permitido incorporar a la práctica clínica asistencial, técnicas de genotipado tumoral y secuenciación masiva (NGS de sus siglas en inglés). En paralelo, el desarrollo de ensayos clínicos tipo “basket” y “umbrella” ha permitido testar terapias dirigidas frente a alteraciones moleculares con independencia del subtipo tumoral, dando paso a la aprobación de tratamientos para tumores agnósticos. Sin embargo, la integración y actualización de toda esta información molecular supone un reto para el oncólogo médico, tendente en los últimos años a la superespecialización. La implementación de Comités Moleculares donde se discutan estos hallazgos moleculares y su implicación en la terapéutica del paciente supone una necesidad de la Oncología actual.

El Comité Molecular debe ser multidisciplinar y estar formado por un núcleo de profesionales capacitados para abordar todas aquellas cuestiones relacionadas con la Oncología de precisión. Al menos debe contar con oncólogo médico, patólogo, biólogo molecular, especialista en cáncer hereditario y bioinformático, siendo además recomendable la presencia de farmacéutico y de un especialista en ensayos precoces o fases.

El Comité debe de servir como herramienta de apoyo para los servicios de oncología médica en la valoración de las mejores opciones terapéuticas de los pacientes en base a sus resultados moleculares.

Entre los objetivos del Comité habría que destacar:

— *Asistenciales:*

- Interpretar de una manera multidisciplinar las alteraciones moleculares procedentes de datos de secuenciación masiva o paneles comerciales o customizables.

- Recomendar estudios adicionales en función de los hallazgos de NGS (p-. ej., Herceptest en amplificaciones de ERBB2) para completar las recomendaciones terapéuticas.
- Clasificar la accionabilidad en base a escalas reconocidas y validadas (ESCAT/OncoKB/JCR).
- Valorar la necesidad de estudios en línea germinal en función de los hallazgos del NGS.
- Discusión de variantes de significado incierto (VSI).
- Proporcionar recomendaciones terapéuticas y posibilidad de ensayos clínicos en fases tempranas.
- Seguimiento de la eficacia del tratamiento dirigido en base a alteraciones moleculares.

— *Formativos:*

- Actualización sobre novedades en el campo de la Oncología Molecular, biomarcadores o estrategias diagnósticas con aplicabilidad clínica.
- Generación de base de datos de tumores raros y poco frecuentes, y su respuesta a terapia dirigida.

Con dichos objetivos se busca integrar la información molecular y clínica del paciente, para maximizar las opciones terapéuticas del mismo y minimizar la prescripción de fármacos con utilidad limitada. La progresiva incorporación de Comités Moleculares en la práctica clínica habitual de los hospitales va a permitir una optimización de los recursos y de la oncología de precisión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017;28(12):3070-5.

2. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends Cancer* 2020;6(9):738-44.
3. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
4. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00011.
5. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23.

Novedades en el tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo avanzado

CÉSAR A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL

El tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo, en estadios avanzados, ha supuesto, sin lugar a dudas una de las áreas de mayor avance en el tratamiento de la enfermedad metastásica de las últimas décadas, no solo por el constante incremento en la supervivencia de las pacientes, sino también por el avance en el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, los mecanismos de acción de los nuevos agentes antiHer2 y la diversidad de drogas activas que se han incorporado y, se incorporarán en un futuro cercano al arsenal terapéutico disponible en la actualidad.

Desde la publicación de los primeros resultados de la combinación de quimioterapia con trastuzumab (1), la incorporación de estas nuevas estrategias de tratamiento ha permitido mejorar las medianas de supervivencia a cifras cercanas a los 5 años (2).

En la actualidad, existe consenso en considerar que la primera línea de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 positivo es la combinación de un taxano con Pertuzumab y trastuzumab, en base a los resultados del estudio Cleopatra (2), con un impacto significativo en términos de PFS y OS.

Del mismo modo, la segunda línea de tratamiento aceptada de manera global es la administración del conjugado de trastuzumab-emtansina (T-DM1), superior a lapatinib más capecitabina igualmente en PFS y OS, tras los resultados del estudio Emilia (3).

Sin embargo, de manera prácticamente universal, las pacientes desarrollan resistencias a estas estrategias de tratamiento, por lo que es preciso desarrollar nuevas estrategias de tratamiento dirigidas a vencer dichas resistencias o identificar nuevas vías de respuesta que redunden en una mayor supervivencia para esta población (Fig. 1).

Algunas de estas nuevas modalidades de tratamiento presentan ya resultados positivos en pacientes politratadas, en algunos casos con impacto significativo no solo

en tiempo a la progresión, sino también en supervivencia global, y son candidatas, en algunos casos, a su futura incorporación en líneas más tempranas de tratamiento.

Margetuximab es un anticuerpo monoclonal antiHer2 optimizado en su región Fc, lo que le confiere una mayor afinidad para unirse al receptor Fc activador de baja afinidad (CD16A), lo que le confiere en los estudios “in vitro” una mayor actividad mediante ADCC. En el estudio randomizado “Sophia”, margetuximab en combinación con quimioterapia, se ha mostrado superior a TRASTUZUMAB más quimioterapia en pacientes pretratadas, con un incremento modesto, pero significativo de la PFS (5,8 m

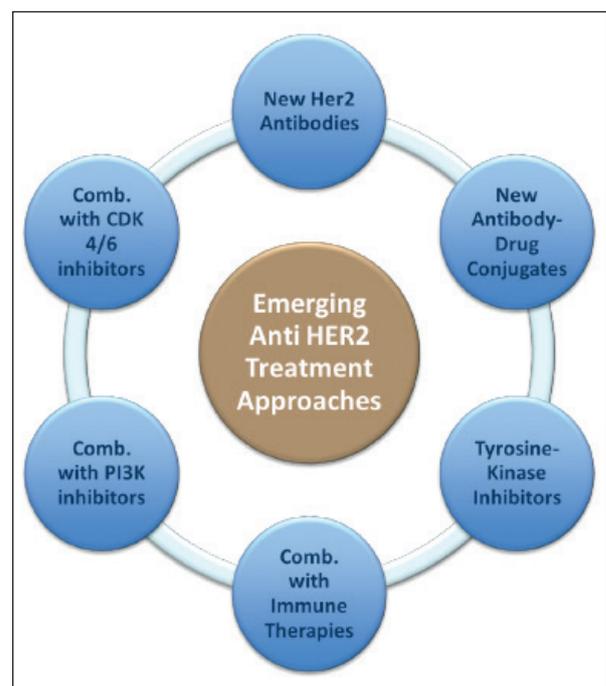


Fig. 1. New and emerging treatment approaches in Her2+ ABC.

vs. 4,9), sin impacto reportado en OS (4) y con resultados de mayor impacto en los portadores de CD16A-185. El beneficio es por tanto escaso y limitado a PFS.

Los inhibidores de tirosina-kinasa, neratinib y tucatinib, son otro de los grupos terapéuticos con resultados positivos recientemente publicados y que se posicionan como alternativas de tratamiento en pacientes pretratadas.

En el caso de neratinib, el estudio fase III NALA, comparando neratinib + capecitabina vs. lapatinib + capecitabina, consigue alcanzar nuevamente una mejoría en PSF (co-objetivo primario del estudio) de 8,8 meses vs. 6,6 meses, sin traducción por el momento en OS (5).

Por el contrario, tucatinib, en el recientemente publicado estudio HER2Climb (6) tiene un impacto tanto en PFS como en OS. Se trata nuevamente de un estudio en pacientes pretratadas comparando tucatinib + trastuzumab + capecitabina vs. trastuzumab + capecitabina. Se alcanza el objetivo primario del estudio, prolongando la PFS de 5,6 meses a 7,8 meses a favor del triplete y, lo que resulta más relevante, se obtiene un incremento en la OS de más de 4 meses (21,9 vs. 17,4). Sin embargo, el aspecto más destacado de la combinación con tucatinib es el impacto sobre la supervivencia de las pacientes con enfermedad en SNC, con mejoría igualmente en PFS (7,6 vs. 5,4 meses) y una OS a 12 meses de 70,1 % vs. 46,7 % a favor de las pacientes que recibieron el TKi.

Sin lugar a dudas, uno de los avances más prometedores y de mayor impacto en esta población de pacientes expuestas previamente a terapia antiHer2 ha sido la comunicación de los resultados del Ensayo Destiny-Breast01 con el conjugado de trastuzumab-deruxtecán (7). Pese a tratarse de un ensayo fase I-II, la magnitud de la eficacia de este agente en términos de respuesta objetiva, PFS y DoR ha llevado a su reciente aprobación por la FDA. En pacientes previamente expuestas a una mediana de 6 líneas previas de tratamiento, se obtuvo un 61 % de respuestas objetivas (un 64 % en aquellas ya tratadas con TDM1), con una mediana de duración de respuesta de 14,8 meses y una mediana de PFS de 16,4 meses. Los datos de OS se sitúan en una reciente actualización del ensayo en 24,6 meses de mediana. Estos

resultados son, cuanto menos, relevantes y en la actualidad dos ensayos fase III evalúan su papel en pacientes previamente expuestas a TDM1 (Destiny-Breast02) y en comparación directa frente a TDM1 (Destiny-Breast03).

Uno de los aspectos más interesantes de esta droga es su actividad en tumores “Her2-low” con expresión 1+ o 2+ por IHC (ISH positivo) con tasas de respuesta del 46 % y que ofrecen una línea exploratoria de tratamiento para este subgrupo de enfermas.

Existen numerosas líneas de desarrollo de terapias antiHer2, aún sin resultados suficientemente maduros, como es el caso de la combinación con inmunoterapia, inhibidores de CDK4/6, inhibidores de PI3k, que abrirán nuevas oportunidades para estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
2. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
3. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
4. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7932
5. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Hurvitz SA, Kim S-B. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1002.
6. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-Positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609.
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K. Trastuzumab deruxtecán in previously treated Her2-Positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21.

EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO*

COU-AA-301³

CPRCm* EN
POST-QUIMIOTERAPIA

15,8
meses

Mediana de OS de Zytiga + P frente a 11,2 meses en el grupo de prednisona sola^{3†}

[†]HR: 0,74 (IC 95%, 0,64-0,86); p<0,0001

COU-AA-302⁴

CPRCm* SIN
QUIMIOTERAPIA PREVIA

34,7
meses

Mediana de OS de Zytiga + P frente a 30,3 meses en el grupo de prednisona + placebo^{4‡}

[‡]HR: 0,81 (IC 95%, 0,70-0,93); p=0,0033

Análisis post-hoc
COU-AA-302⁵

CPRCm* SIN
QUIMIOTERAPIA PREVIA

53,6
meses

Mediana de OS de Zytiga + P frente a 41,8 meses en el grupo de prednisona sola^{5§} **[GRUPO 1]**

[§]HR: 0,61 (IC 95%, 0,43-0,87); p=0,006

GRUPO 1: Pacientes con CPRCm asintomáticos/sin dolor (BPI-SF 0-1), PSA <80 ng/ml y puntuación Gleason <8⁵

**CAMBIANDO LA VIDA DE LOS PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA DESDE HACE MÁS DE**

*9 años**

Ficha técnica de Zytiga disponible aquí: <https://www.janssenmedicalcloud.es/product/zytiga/ficha-tecnica?ea=db0e0832-11e3-405d-a2b4-296dbe7cdaa0>

*ZY TIGA® está indicado con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (aprobado en diciembre 2012) y el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel (aprobado en septiembre 2011).^{1,2}

[†]Análisis post-hoc de estratificación de los datos del análisis final del estudio COU-AA-302. La mediana de OS fue 53,6 meses vs. 41,8 meses [HR: 0,61 (IC 95%, 0,43-0,87); p=0,006] en el grupo 1 comparado con 31,2 meses vs. 28,4 meses [HR: 0,84 (IC 95%, 0,72-0,99), p=0,03] en el grupo 2.⁵

CPRCm: cáncer de próstata resistente a castración metastásico; **OS:** supervivencia global; **P:** prednisona; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **BPI-SF:** inventario breve del dolor-versión abreviada; **PSA:** antígeno prostático específico.

1. Ficha técnica Zytiga. 2. European Commission, public health, community register of medicinal products. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h714.htm>. Último acceso enero 2021. **3. Fizazi K,** et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA 301 randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct; 13 (10): 983-92. **4. Ryan CJ,** et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy naive men with metastatic castration resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb; 16 (2): 152-60. **5. Miller K,** et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol.* 2018 Jul; 74 (1): 17-23.



Ficha Técnica