

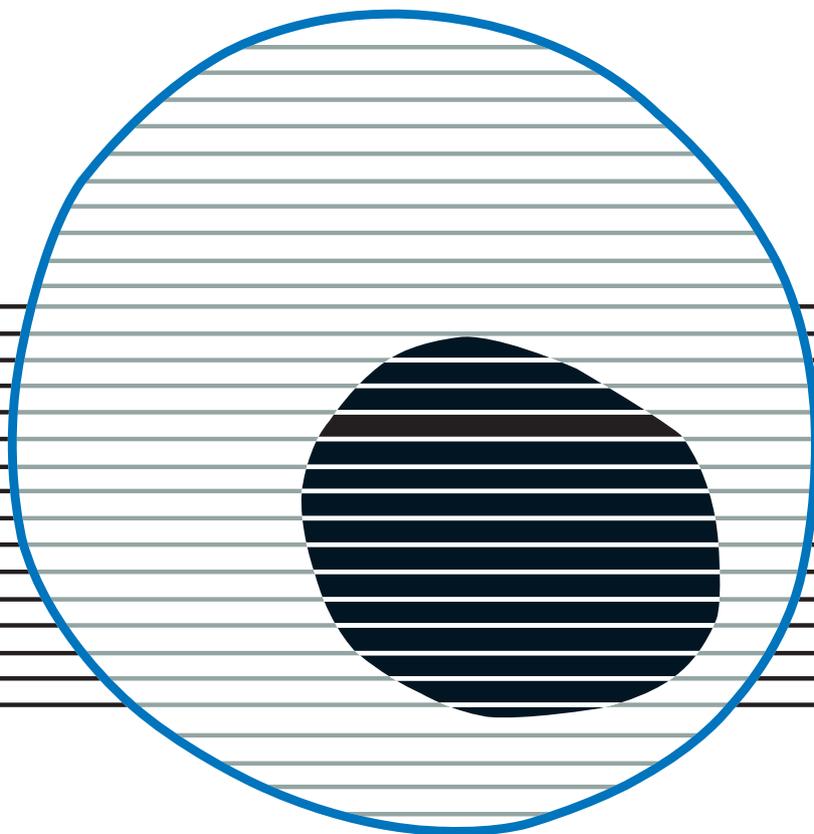
revisiones en

CÁNCER

XXII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2020

VOL. 34, SUPL. 1, 2020



Zytiga[®] 500 mg



FÁCIL DEGLUCIÓN
comprimidos recubiertos con película³

BLÍSTER que permite el seguimiento de la toma diaria^{*}

ZYTIGA[®] está indicado con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la 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 y para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.¹

^{*}Los pacientes pueden usar el blíster para anotar las fechas y los días de la semana y así comprobar las tomas diarias.

1. Ficha técnica de Zytiga[®]. **2.** Organización Mundial de la Salud, WHO updates global guidance on medicines and diagnostic tests to address health challenges, prioritize highly effective therapeutics, and improve affordable access. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019_06-eng.pdf?ua=1 Último acceso, diciembre 2019. **3.** Overgaard AB, et al. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci. 2001 Oct;23(5):185-8.

revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herranz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2020. 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. 34

SUPL. 1

Estudios de vida real en cáncer renal metastásico J. Á. Arranz	1
Ventajas del mecanismo de acción multimodal en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado Á. Pinto Marín	4
La combinación de antiangiogénicos y anti-PD1 como estrategia para optimizar la eficacia en 1L en cáncer renal J. Puente Vázquez	5
Redefiniendo el estándar de segunda línea tras las nuevas combinaciones G. de Velasco	6
Evidencia del tratamiento de los tumores uroteliales refractarios a platino I. Durán	8
Horizontes a corto plazo en la primera línea de los tumores uroteliales avanzados X. García del Muro Solans	10
Medicina de precisión en cáncer urotelial: nuevas dianas A. Gómez de Liaño	12
Cáncer de próstata hormonosensible metastásico: ¿cómo ha cambiado el manejo en estos pacientes en los últimos años? P. Maroto	14

Nuevos datos de inhibidores directos del receptor de andrógenos. ¿Hay beneficio para más pacientes? J. C. Galcerán	16
Nuevos datos en el manejo hormonal del paciente metastásico. Y el futuro, ¿pasa por la combinación de fármacos? E. González Billalabeitia	18
Estudio CARD: ¿de qué forma impacta en la práctica clínica? N. Laínez	20
Supervivencia global en el tratamiento en 1. ^a línea del cáncer de cabeza y cuello J. Lambea	23
Abordaje de pacientes tras fallo a platino S. Cabezas	25
La decisión correcta en el momento óptimo en cáncer diferenciado de tiroides B. Castelo Fernández	27
Cambio de paradigma en términos de SG en 1. ^a línea del CPNM metastásico sin mutaciones <i>driver</i> E. Carcereny	28
Actualización de la 1. ^a línea de CPNM panneligativo PD-L1 negativo J. M. Trigo	30
Segunda línea, segunda oportunidad para los largos supervivientes (BMS) M. Provencio	34
Estrategias para el tratamiento del paciente con CPNM de 2. ^a línea a 1. ^a línea V. Calvo de Juan	36
Diagnóstico y tratamiento en CPCNP BRAF+: ¿cómo podemos avanzar y qué podemos ofrecer a nuestros pacientes? A. Calles	38
Manejo real del paciente con cáncer de pulmón no microcítico ALK+ E. Nadal	40
Secuenciación del tratamiento en mutados EGFR I. Gil Bazo	44
El papel de la biopsia líquida en pacientes ALK R. Bernabé	46
Enfrentando una enfermedad altamente heterogénea A. Fernández Montes, M. Á. Núñez Viejo, M. Á. Alonso Bermejo, L. Iglesias Rey, N. García Cid, R. C. Álvarez Llosa, P. Samp Pedro Domarco, L. Roncero, S. García Cameselle, D. Arias Ron	48
Marcando la diferencia en primera línea de cáncer colorrectal RAS WT M. J. Safont Aguilera, M. Gil Raga, M. Lobo	51
Tratamiento de segunda línea con antiangiogénicos M. ^a A. Gómez España	53
Optimizando el tratamiento del CCRm tras segunda progresión N. Rodríguez	55
¿Debe estandarizarse la detección de BRAF en CCR metastásico? P. García Alfonso	56

Optimizando el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: de los análogos de la somatostatina a la terapia con radionúclidos A. Teulé	58
Actualización en el tratamiento del síndrome carcinoide asociado a tumor neuroendocrino J. Molina-Cerrillo	60
Teragnosis: un nuevo concepto en el diagnóstico y tratamiento de los TNE P. Gajate	61
El reto de la medicina de precisión en tumores endocrinos y digestivos: el concepto de <i>tumor-agnostic</i> desde terapias dirigidas a inmunoterapia J. Capdevila	63
Inmunoterapia en hepatocarcinoma (HCC): examinando el papel de los <i>checkpoint inhibitors</i> B. García Paredes	65
Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales F. Rivera Herrero, Y. Blanco Mesonero, M. Salcedo Lambea	68
Calidad en la supervivencia y la importancia de una buena planificación del tratamiento F. Longo Muñoz	73
Tratamiento del hepatocarcinoma en 1. ^a línea: las respuestas importan C. Gómez Martín	74
Melanoma BRAF mutado: ¿es la elección del inhibidor de BRAF la clave de la eficiencia? T. Puértolas	76
Estrategias para buscar los largos supervivientes con la inmunoterapia I. Márquez Rodas	78
La inmunoterapia como tratamiento clave del paciente con melanoma: del estadio III al estadio avanzado E. Muñoz Couselo	80
Evidencia y experiencia: cómo optimizar el tratamiento de los sarcomas de partes blandas J. Cruz Jurado	81
Inhibidores de CDK. Cambiando el paradigma de la primera línea en cáncer de mama RE+/HER2- J. A. García Sáenz, J. Fuentes Antras	83
La importancia de la mutación PIK3CA en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la paciente con CMM HR+ HER2- F. Moreno, A. de Luna, A. Priego, J. Fuentes	85
Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama HER2+ M. Ruiz Borrego	87
Avances de la inmunoterapia en estadios tempranos de cáncer de mama triple B. Bermejo	89
La oportunidad de la inmunoterapia en el cáncer de mama metastásico triple negativo D. Malón	91
Supervivencia global y dolor P. Pérez Segura	93

Naloxegol, una nueva oportunidad en nuestros pacientes M. Cobo Dols, I. López, A. Cantero, J. Díaz, Marta Muñoz, M. L. Garrido, A. Galeote, A. Godoy, V. Gutiérrez, M. Á. Berciano, Á. Montesa	94
Claves para un manejo actualizado de las NaVIQ en España Y. Escobar Álvarez	102
Actualización del manejo de la anemia en el paciente oncológico J. Muñoz Langa	106
¿Cuándo formar al paciente con cáncer en trombosis? L. Ortega Morán, M. Alva Bianchi, A. Muñoz Martín	114
Personalización del tratamiento en la primera línea de cáncer de ovario avanzado: presente y futuro P. Barretina	118
Cuando el platino no es la mejor opción A. de Juan Ferré, P. García Valiente, B. Caramelo Hernández	120
¿Cómo integramos hoy los inhibidores de PARP en el tratamiento de la recaída? Casos clínicos de mantenimiento y monoterapia L. Manso	124
Cambio de paradigma en el abordaje del cáncer de ovario avanzado A. Redondo	126
¿Qué tenemos y qué necesitamos? T. García Manrique, M. D. Alvarado Fernández, D. Vicente Baz	129

Estudios de vida real en cáncer renal metastásico

JOSÉ ÁNGEL ARRANZ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El avance del conocimiento en oncología se basa en la realización de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cuyo diseño y realización permite que sus resultados de eficacia y seguridad representen el mayor nivel de evidencia para la toma de decisiones de financiación y tratamiento de los fármacos en oncología. Los ECA se basan en criterios de elegibilidad de pacientes muy selectivos que, con frecuencia, no incluyen pacientes ancianos o con comorbilidades, se realizan en entornos clínicos ideales y utilizan procedimientos de monitorización estrictos diferentes a los de la práctica clínica habitual. Por lo tanto, los ECA se caracterizan por su alto grado de validez interna, pero a veces una baja validez externa, y son por ello muy útiles para establecer evidencia de eficacia (efecto del fármaco en circunstancias ideales), pero pueden ser limitados en su capacidad de demostrar efectividad (beneficio verdadero en la práctica habitual).

Se llama *real world evidence* (RWE) a la obtenida del análisis de datos de vida real (RWD) a partir de la información obtenida de fuentes externas a los ensayos clínicos tradicionales. Los estudios de RWE pueden proporcionar información importante sobre la efectividad, seguridad, adherencia, calidad de vida y factores pronósticos cuando los tratamientos se aplican en la población general y en condiciones de uso habitual. Este tipo de estudios complementan la información obtenida de ECA y son de gran utilidad para los profesionales, la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias, pero su realización, análisis e interpretación es compleja, y requieren la existencia de medios adecuados, metodología apropiada y conocimiento experto para su análisis e interpretación.

A continuación, se resumen las principales conclusiones obtenidas a partir de estudios de RWE en el tratamiento del cáncer renal metastásico (CCRm), principalmente a partir de los resultados del consorcio in-

ternacional (IMDC), cuya base de datos incluye más de 8000 pacientes tratados con terapias dirigidas en 35 instituciones internacionales, pero también de otros grupos nacionales e internacionales.

FACTORES PRONÓSTICOS

- La clasificación pronóstica MSKCC (Memorial Sloan Kettering) identificó 3 subgrupos pronósticos para pacientes tratados con interferón en base a la presencia de 0, 1-2 o > 2 factores desfavorables: intervalo desde el diagnóstico al tratamiento < 1 año, LDH alta, Karnofsky < 80%, hemoglobina < LSN, calcio corregido > LSN.
- Para pacientes con CCRm de células claras tratados con TKI en primera línea, la clasificación pronóstica IMDC establece un modelo de 3 grupos pronósticos (riesgo favorable, intermedio y malo) en función de la presencia de 0, 1-2 o > 2 factores de mal pronóstico (intervalo desde el diagnóstico al tratamiento < 1 año, índice de Karnofsky < 80%, hemoglobina < LSN, calcio corregido > LSN, plaquetas > LSN o plaquetas > LSN). Este modelo fue posteriormente validado en una cohorte externa y mostró medianas de supervivencia global (SG) de 43 meses, 23 meses y 8 meses en los grupos de riesgo favorable, intermedio y pobre, respectivamente. Posteriormente, el grupo SOGUG demostró también su aplicabilidad a pacientes tratados con pazopanib en primera línea, y el IMDC. Este modelo es el más utilizado actualmente para estratificar a los pacientes en ensayos clínicos, aunque su capacidad predictiva es mejorable. El propio IMDC demostró que el modelo mejora con la incorporación de la ratio de neutrófilos/ linfocitos y plaquetas/linfocitos. De la misma forma, los re-

sultados de análisis retrospectivos de EECC y del estudio de RWE SPAZO2 indican que el modelo IMDC puede ser mejorado aún más con la incorporación de otros criterios, como estudios genómicos, criterios de elegibilidad para ECA o subclasificando el subgrupo de pacientes de pronóstico intermedio en función de que tengan 1 o 2 factores de mal pronóstico. Los pacientes del grupo intermedio con recuento elevado de plaquetas tuvieron peor pronóstico en un estudio del Institut Gustave Roussy.

- Un análisis posterior del grupo IMDC demostró la validez del modelo en la población de pacientes con tumores no de células claras, cuya SG es menor (mediana 12,8 frente a 22,3 meses). Del mismo modo, el IMDC y el estudio SPAZO2 de SOGUG validaron el modelo para tratamientos con TKI en segunda línea.

NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA

- A diferencia de los resultados obtenidos en el estudio CARMENA, un análisis retrospectivo del IMDC mostró una mediana de SG en pacientes nefrectomizados de 20,6 frente a 9,5 meses sin nefrectomía ($p < ,0001$), con un HR ajustado de 0,60, si bien los pacientes tenían 4 o más criterios de mal pronóstico. En el mundo real, la decisión de cirugía se toma también en función de otras circunstancias, como la carga tumoral, la presencia de metástasis cerebrales/hepáticas, ECOG, síntomas del tumor primario y viabilidad quirúrgica.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- Los estudios pivotaes de primera línea con ITK excluyeron pacientes con ECOG 2, comorbilidades principalmente cardiovasculares y metástasis cerebrales, y tuvieron una baja presentación de pacientes de bajo riesgo MSKCC, lo que refleja un importante sesgo de selección y limita la extrapolación de resultados a pacientes tratados en la práctica habitual. En un estudio retrospectivo en pacientes no seleccionados, el grupo IMDC confirmó la efectividad de sunitinib frente a interferón, y en el estudio SPAZO de SOGUG se confirmó la eficacia de pazopanib en vida real. Otros estudios confirmaron la eficacia de los ITK en poblaciones especiales como pacientes con metástasis en el SNC y pacientes ancianos.
- También se han realizado estudios de efectividad comparada en vida real entre sunitinib y pazopanib. El más destacado es el del IMDC, que incluyó 7438 pacientes y no encontró diferencias entre ambos fármacos, en respuesta global (30% frente a 28%), ni en SG (22,3 frente a 22,6 meses para sunitinib

y pazopanib, respectivamente). En comparación con los resultados del ensayo COMPARZ, la SG para ambos tratamientos fue más larga en la población del ensayo, lo que refleja las diferencias entre la práctica habitual y los pacientes más seleccionados incluidos en los ECA. En otro estudio del grupo canadiense con 670, la SG fue mayor con sunitinib (31,7 frente a 20,6 meses, $p = ,028$), aunque sí hubo diferencias con el estudio anterior en los factores de selección de pacientes y en la dosificación de sunitinib. Por el contrario, en 522 pacientes mayores de 65 años registrados en la base de datos de Medicare, pazopanib de primera línea se asoció significativamente con una mayor SG y menor uso de recursos sanitarios.

- El modelo IMDC se ha aplicado con éxito para estratificar pacientes en los nuevos estudios de inmunoterapia de primera línea. En este contexto, los estudios de RWE permitirán obtener información sobre la efectividad comparada, aplicabilidad y seguridad de estos tratamientos en la vida real.

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

- Antes de la llegada de nivolumab y cabozantinib como tratamientos estándar de segunda y tercera líneas tras un ITK, varios estudios de RWE estudiaron la efectividad de la secuencia ITK-ITK o ITK-imTOR. En un análisis del IMDC con 464 pacientes no hubo correlación entre la respuesta y PFS a primera y segunda línea, lo que sugiere que, en la práctica clínica habitual, la primera respuesta no debe influir en la elección de la segunda línea. Un estudio internacional y el estudio SPAZO2 de SOGUG indicaron que los pacientes tratados con everolimus en vez de ITK antiangiogénicos tendían a tener peor ECOG. En estos estudios de efectividad comparada, la SLP tiende a ser ligeramente superior con ITK, pero no hay diferencias en SG entre ambos tratamientos. También el IMDC analizó la efectividad de los tratamientos posteriores. De los 4824 pacientes incluidos hasta 2015, 1012 (21%) recibieron una tercera línea, principalmente everolimus (27,5%). Un 61,1% de los pacientes tuvo beneficio clínico. La mediana de SG fue de 12,4 meses (29,9, 15,5 y 5,5 meses en los distintos subgrupos IMDC).
- Un estudio de RWE con inhibidores de *checkpoint* en segunda línea mostró una respuesta global del 18% y una mediana de SG fue de 22,1. La RG con nivolumab en segunda, tercera o cuarta línea fue similar, aunque el tiempo en tratamiento fue superior al observado en el estudio pivotal con este fármaco. El modelo pronóstico IMDC pudo aplicarse también con éxito a estos pacientes. Un estudio de este grupo mostró una eficacia comparable entre nivolumab y cabozantinib en 2.^a línea tras TKI.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Al-Marrawi MY, Rini BI, Harshman LC, et al. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;8:203-9.
2. Arranz Arija JA, Pérez-Valderrama B, Rodríguez Sánchez A, et al. SPAZO2 (SOGUG): Comparative effectiveness of everolimus (Ev) vs axitinib (Ax) as second-line after first-line pazopanib (1stPz) in metastatic renal carcinoma (mRC). *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5):mdx371.040. DOI: 10.1093/annonc/mdx371.040
3. Dudani S, Graham J, Wells JC, et al. First-line Immuno-Oncology Combination Therapies in Metastatic Renal-cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal-cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2019;76(6):861-7.
4. Graham J, Heng DY. Real-world evidence in metastatic renal cell carcinoma. *Tumori Journal* 2018;104(2):76-82.
5. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704-10.
6. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
7. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:293-300.
8. Kroeger N, Xie W, Lee JL, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 2013;119:2999-3006.
9. Lalani AKA, Heng DY, Wood L, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: the Canadian experience. *Can Urol Assoc J* 2017;11:112-7.
10. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Chirivella González I, et al. SPAZO2 (SOGUG): Validation of the International Metastatic Database Consortium (IMDC) prognostic classification for targeted therapies as 2nd-line after 1st-line pazopanib (1stPz) in metastatic renal cell carcinoma (mRC). *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5):v295-v329.
11. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Rodríguez Sanchez A, et al. Validation of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol* 2016;27:706-11.
12. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. Firstline sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer* 2016;65:102-8.
13. Stukalin I, Wells JC, Graham J, et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol* 2019;26(2):e175-e9.
14. Valderrama BP, Pérez Ramírez S, Rodríguez-Vida A. SPAZO2 (SOGUG): Outcomes and prognostic significance of of IMDC intermediate prognosis subclassification in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with 1st-line pazopanib (1stPz). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v356-v402. DOI: 10.1093/annonc/mdz249.
15. Vickers MM, Choueiri TK, Rogers M, et al. Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Urology* 2010;76:430-4.
16. Yip S, Wells C, Moreira RB, et al. Real-world experience of immuno-oncology agents in metastatic renal cell carcinoma: results from the IMDC. *J Clin Oncol* 2017;35:492.

Ventajas del mecanismo de acción multimodal en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

El tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado, que en los últimos años se ha basado en el empleo de tratamientos antiangiogénicos, ha cambiado de forma drástica en los últimos meses. La incorporación de la inmunoterapia, ya sea en combinación con tratamiento antiangiogénico o en forma de dobletes de inmunoterapia, ha demostrado su superioridad frente al tratamiento estándar (1). Sin embargo, hoy en día desconocemos si alguna de estas nuevas opciones es claramente superior a otras, o si hay subgrupos específicos que se beneficiarían más de una u otra estrategia.

Avelumab es un anticuerpo dirigido frente a PD-L1, y es el único aprobado por EMA y FDA con una acción dual (2). Por un lado, es capaz de restaurar la actividad de la inmunidad adaptativa, estimulando la respuesta inmune mediada por linfocitos T; por otro lado, también ejerce una acción sobre la inmunidad innata, favoreciendo la lisis celular mediada por linfocitos *natural killer* a través de un mecanismo de citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC).

En el caso concreto del cáncer renal, avelumab ha sido evaluado en combinación con axitinib en el estudio de fase III Javelin Renal, comparándolo frente al estándar de tratamiento (sunitinib) como tratamiento de primera línea del carcinoma renal avanzado (3). En el primer análisis publicado, la combinación de axitinib-avelumab demostró su superioridad frente a sunitinib en tasa de respuestas y en supervivencia libre de progresión, independientemente de la expresión de PD-L1 y de los grupos pronósticos de Heng. Los datos de supervi-

vencia global no están aún maduros, puesto que, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 12 meses, solo se han producido un 14-17% de eventos. En cuanto a la tolerabilidad de la combinación, no se encontraron efectos adversos inesperados, con una incidencia global de efectos adversos de grado 3-4 similares a la del brazo comparador (sunitinib). Con axitinib-avelumab, los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (62,2% todos los grados, 6,7% grado 3-4), hipertensión arterial (49,5% todos los grados, 25,6% grado 3-4), astenia (41,5% todos los grados, 3,5% grado 3-4) y náuseas (34,1% todos los grados, 1,4% grado 3-4).

Estos datos han llevado a la aprobación de esta combinación como tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado por parte de la European Medicines Agency (EMA) en octubre de 2019. Asimismo, refuerzan que la estrategia de combinación de inmunoterapia y tratamiento antiangiogénico puede considerarse estándar en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706-20.
2. Rodríguez-Vida A, Bellmunt J. Avelumab for the treatment of urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:421-9.
3. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.

La combinación de antiangiogénicos y anti-PD1 como estrategia para optimizar la eficacia en 1L en cáncer renal

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital 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 claves en la génesis y mantenimiento del cáncer renal (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab y 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 que explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 2 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-PD-L1 avelumab) en combinación con axitinib en dos ensayos clínicos de fase III (KEYNOTE-426 y JAVELIN Renal 10). Además, estamos pendientes de otros esquemas con lenvatinib o cabozantinib.

El ensayo de fase III abierto KEYNOTE-426 estudia la combinación de pembrolizumab y axitinib en el contexto de primera línea del cáncer renal metastásico. Se aleatorizaron 861 pacientes a recibir pembrolizumab con axitinib (432 pacientes) o sunitinib (429 pacientes) con el coobjetivo primario de impactar tanto en términos de supervivencia global (SG) como en su-

pervivencia libre de progresión (SLP), y como objetivo secundario, 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; IC 95%, 0,38- 0,74; $p < 0,0001$), una mediana de SLP de 15,1 frente a 11,1 meses a favor de la combinación (HR 0,69; IC 95%, 0,57-0,84; $p < 0,001$) y una ORR favorable en grupo experimental (59,3% frente a 35,7% $p < 0,001$). Estos beneficios fueron observados en todos los grupos pronósticos y sin relación con la expresión de PD-L1 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).

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. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, 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.
2. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, 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.
3. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-15.
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714

Redefiniendo el estándar de segunda línea tras las nuevas combinaciones

GUILLERMO DE VELASCO

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos cinco años, se han realizado avances notables en el tratamiento del cáncer renal metastásico (mRCC), con novedosos nuevos inhibidores de tirosina quinasa que bloquean el receptor del crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-TKI); asimismo, múltiples inhibidores de puntos de restricción inmune se han incluido en el panorama actual de mRCC (1). Actualmente, no está claro si un subconjunto de pacientes puede ser curado con las nuevas combinaciones, pero para la gran mayoría de ellos una correcta secuenciación será prioritaria. La gestión de los tratamientos debe centrarse en la eficacia y el perfil de seguridad.

LA SEGUNDA LÍNEA DEPENDERÁ DE LA ELECCIÓN DE LA PRIMERA LÍNEA

Según los datos disponibles, pueden usarse hasta cuatro estrategias diferentes para tratar mRCC a la progresión: VEGF-TT, inmunoterapia, VEGFR-TKI y la combinación de VEGFR-TKI y un inhibidor de mTOR.

CABOZANTINIB

Cabozantinib es un inhibidor de la tirosina quinasa para pacientes con cáncer renal avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa. Mejoró significativamente la supervivencia sin progresión en comparación con el everolimus (7,4 meses frente a 3,8 meses con everolimus, $p < 0,0001$). La mediana de la supervivencia global fue de 21,4 meses con cabozantinib frente a 16,5 con el everolimus ($p = 0,0003$) (2).

NIVOLUMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1). Está aprobado en pacientes con cáncer renal avanzado progresado a antiangiogénicos. La aprobación se basó en un estudio que demostró que nivolumab aumentaba la supervivencia global comparado con everolimus en pacientes que habían progresado a antiangiogénicos (25,0 meses con nivolumab y 19,6 meses con everolimus, HR: 0,73; $p = 0,002$) (3).

IPILIMUMAB / NIVOLUMAB

En una fase I (CM-016) (4), nivolumab + ipilimumab en combinación se evaluó en pacientes con mRCC. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (N3I1), nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas durante cuatro dosis, seguidas de nivolumab en monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad. La tasa de respuesta global (ORR) fue del 40,4% en ambos tratamientos.

SEGUNDA LÍNEA DESPUÉS DE ANTI-PD-1 / ANTI-CTLA-4 (NIVOLUMAB / IPILIMUMAB)

Cualquier TKI aprobado para la primera línea puede tener un papel. Casi todos los datos son retrospectivos. Un ensayo de fase II no aleatorizado ($n = 38$) ha demostrado que axitinib en una titulación individualizada el esquema puede proporcionar eficacia clínica (PFS 9,2

mo, ORR 40%) después de la terapia con inhibidores del punto de control, incluidos los pacientes tratado después de ipilimumab/nivolumab. Además, pequeños estudios retrospectivos han informado de una mediana de SLP de 8 meses (IC 95%, 5-13) usando TKI después del bloqueo de doble punto de control (5).

SEGUNDA LÍNEA DESPUÉS DE LOS MABS VEGF-TT / PD-1 – PD-L1

El panorama actual después de la primera línea VEGF-TT / PD-1 / PD-L1 es extremadamente incierto. Varios estudios están en curso, pero la evidencia actual es escasa, ya que la mayoría de los datos se obtienen de estudios retrospectivos (6). Algunos pacientes de ensayos clínicos y datos retrospectivos han demostrado que tanto VEGF/VEGFR como los inhibidores de mTOR pueden tener actividad antitumoral después de PD-1/PD-L1 bloqueo. Ipilimumab/nivolumab también podría plantearse, aunque no existen datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Velasco G, Bex A, Albiges L, et al. Sequencing and Combination of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2019;2(5):505-14.
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
4. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851-8.
5. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2019;108:33-40.
6. Graham J, Shah AY, Wells JC, et al. Outcomes of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy After Immuno-oncology Checkpoint Inhibitors. *Eur Urol Oncol* 2019;pii:S2588-9311(19)30160-9. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.001

Evidencia del tratamiento de los tumores uroteliales refractarios a platino

IGNACIO DURÁN

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

El cáncer de vejiga supone alrededor de 24 000 nuevos diagnósticos cada año en España, lo que lo sitúa como el 5.º tumor en incidencia (1). Cuando se presenta como enfermedad avanzada, los regímenes basados en platino representan la piedra angular del tratamiento desde hace ya más de tres décadas (2). Sin embargo, virtualmente todos los pacientes terminarán progresando al tratamiento de 1.ª línea y precisando ulteriores terapias.

A efectos didácticos, el desarrollo de tratamientos en pacientes refractarios a platino podríamos dividirlo en cuatro diferentes etapas. En una primera, que podríamos denominar “la era de los citotóxicos clásicos”, múltiples quimioterápicos fueron testados bien como agentes únicos o en combinación en pequeños estudios de fase II, con lo que se obtuvieron tasas de respuesta muy limitadas y un escaso o nulo impacto en supervivencia global (SG). En una posterior etapa en la que se realizaron los primeros estudios aleatorizados y se testaron algunos fármacos dirigidos a dianas, únicamente el alcaloide de la vinca vinflunina (Javlor™) fue capaz de demostrar beneficio en SG, en el análisis de población por protocolo, en un estudio de fase III de segunda línea que comparaba este fármaco frente a placebo. Esto llevó a su aprobación en este contexto en nuestro país. Algunos estudios de fase II dirigidos a nuevas dianas durante este periodo resultaron negativos (3). La tercera etapa de desarrollo farmacológico es la de la irrupción de la inmunoterapia. A partir de los primeros datos comunicados en 2014 de pequeñas cohortes de pacientes dentro de estudios de fase I con inhibidores de los puntos de control (CPI), se inicia un desarrollo farmacológico muy intenso. Hasta cinco CPI (atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab y tremelimumab) son testados en estudios de fase I y II en pacientes refractarios a platino con datos positivos. A partir de aquí, dos de ellos, atezolizumab (Tecen-

triq™) y pembrolizumab (Keytruda™) continuaron su desarrollo en estudios de fase III aleatorizados cuyos resultados en términos de larga duración de respuesta, perfil de seguridad favorable y mejor SG llevaron a la aprobación y a la incorporación de ambos fármacos como terapias de elección en pacientes con cáncer de vejiga tras progresión a cisplatino (4,5). Sin embargo, el marcado beneficio de la inmunoterapia se observa solo en alrededor de un 15-20% de los pacientes que han progresado a platino. Una asignatura pendiente es la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta válidos en este contexto (6). La última etapa en el desarrollo de fármacos abarca dos estrategias: los nuevos fármacos dirigidos a dianas y los denominados conjugados de anticuerpos más citotóxicos. En primer lugar, el inhibidor del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR) erdafitinib (Balversa™) ha demostrado en un estudio de fase II tasas de actividad de entorno al 40% en pacientes seleccionados con tumores uroteliales avanzados con mutaciones o fusiones en FGFR que habían recibido previamente varios regímenes de quimioterapia y/o inmunoterapia y que presentaban rasgos de pobre pronóstico (7). Los resultados de este ensayo han dado lugar a la aprobación de este fármaco en mayo de 2019 por parte de la FDA. Estudios de fase III que comparan esta estrategia frente a la quimioterapia convencional están en marcha junto con estudios de fase I-II combinando erdafitinib con inmunoterápicos.

Otra línea es la comprendida por aquellos fármacos que conjugan un anticuerpo con selectividad por un antígeno característicamente expresado por los tumores uroteliales con un citotóxico. En esta línea el fármaco con un mayor desarrollo clínico en el momento actual es enfortumab vedotin (Padcev™), que consta de un anticuerpo dirigido a la nectina-4 (proteína universalmente expresada en los tumores uroteliales) conjugado con monometil auristatina E, un potente citotóxico. Los resultados

de estudios de fase II en monoterapia pusieron de relevancia una elevada actividad, una duración de la respuesta prolongada y un impacto positivo en supervivencia que llevaron a su aprobación por la FDA en agosto de 2019. Se acaba de completar el reclutamiento de un estudio de fase III aleatorizado con este fármaco comparándolo con otras alternativas válidas en este contexto y que definirá su impacto real (8).

En resumen, distintas estrategias de tratamiento se han desarrollado con éxito tras la progresión a platino. Tratamientos como pembrolizumab y atezolizumab han confirmado su superioridad frente a la quimioterapia en estudios aleatorizados, aunque su beneficio es solo para un 15-20% de los pacientes y carecemos de factores predictivos de respuesta. Los anti-FGFR como erdafitinib muestran actividad notable en poblaciones de pobre pronóstico en estudios de fase II, aunque la duración de la respuesta no es prolongada y la prevalencia de alteraciones en su diana es baja. Los conjugados de anticuerpos y citotóxicos como enfortumab vedotin representan otra alternativa prometedora en base a su elevada eficacia y a la no necesidad de un biomarcador específico.

Los estudios aleatorizados en curso nos informarán sobre el valor real de estas alternativas y terminarán de definir este interesante escenario terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2018. Global Cancer Observatory 2019. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>IARz
2. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder Cancer. *Lancet* 2016;388:2796-810.
3. Gómez de Liaño A, Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2018;10(12):455-80.
4. Powles T, Necchi A, Rosen G, et al. Anti-Programmed Cell Death 1/Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Antibodies for the Treatment of Urothelial Carcinoma: State of the Art and Future Development. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):117-29.
5. NCCN Guidelines. Bladder Cancer. Version 3.0 2020; 17, Jan 2020. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
6. Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:116-24.
7. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338-48.
8. Sidaway P. New targeted agents for urothelial carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(10):591.

Horizontes a corto plazo en la primera línea de los tumores uroteliales avanzados

XAVIER GARCÍA DEL MURO SOLANS

Institut Català d'Oncologia. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet d'Llobregat, Barcelona

El tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga urinaria y el del tracto urinario alto se han caracterizado por sus escasos cambios a lo largo de los años. El estudio más importante, que marcó el tratamiento que prácticamente se ha mantenido hasta ahora, fue publicado en 1992 y demostró que la quimioterapia con M-VAC se asociaba a un incremento de la supervivencia global en comparación con cisplatino en monoterapia (1). Este tratamiento se aceptó como tratamiento estándar de primera línea en el carcinoma urotelial avanzado. No obstante, su toxicidad motivó que a partir del año 2000 fuera desplazado por la combinación de cisplatino y gemcitabina, a raíz de un ensayo aleatorizado que mostró un perfil de toxicidad en general más favorable y una eficacia similar (2). Los escasos estudios de fase III realizados en los años posteriores no consiguieron modificar la pauta estándar de tratamiento. La comparación con una pauta de M-VAC con una mayor densidad de dosis mostró ventajas en respuesta y en tolerancia, pero no en supervivencia global, por lo que la extensión de esta pauta ha sido limitada (3). Un ensayo posterior comparó cisplatino y gemcitabina a un triplete que añadía paclitaxel a dicha pauta, sin que se apreciase beneficio en términos de supervivencia (4).

La incorporación de la inmunoterapia con *checkpoint inhibitors* al tratamiento de esta enfermedad ha producido un avance considerable en la segunda línea de tratamiento, tras el fracaso de quimioterapia (5,6), que ha conducido a su aprobación en esta situación. El paso siguiente, no obstante, es el estudio de la administración de estos agentes en primera línea, asociados o no a la quimioterapia estándar.

Recientemente se han comunicado los resultados del primer estudio que administra inmunoterapia en primera línea de cáncer urotelial avanzado. Se trata de un gran ensayo de fase III que incluyó a 1213 pacientes, que fueron aleatorizados a tres brazos: a) atezolizumab asociado a quimioterapia con cisplatino o carboplatino; b) atezoli-

zumab en monoterapia; y c) quimioterapia con cisplatino o carboplatino + placebo. Los *end points* principales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) en los brazos A frente a C y OS en los brazos B frente a C. Los resultados presentados corresponden al análisis final de PFS y al análisis interino de OS (7). Los resultados del estudio mostraron un aumento significativo de la SLP, con medianas de 8,2 meses en el brazo A frente a 6,3 meses en el brazo C. Los subgrupos que más se beneficiaron fueron los pacientes que recibieron cisplatino en combinación con gemcitabina y atezolizumab, y aquellos con expresión elevada de PD-L1. Las medianas de OS fueron de 16 meses frente a 13,4 meses, respectivamente, sin llegar a alcanzar niveles de significación estadística en ese momento. No obstante, el seguimiento es todavía insuficiente, y debe aguardarse el análisis final de OS. El perfil de seguridad fue favorable, consistente con el observado para cada agente individual. Son resultados muy prometedores, que podrían anunciar una nueva revolución en el tratamiento inicial de esta enfermedad.

Un aspecto relevante en el tratamiento del cáncer urotelial avanzado son los pacientes que no se encuentran en condiciones de recibir cisplatino o pacientes *unfit*, que representan un número considerable en esta enfermedad. Las causas más frecuentes son la insuficiencia renal, el deterioro del estado funcional o *performance status*, cardiopatía, neuropatía y hipoacusia. En estos pacientes el tratamiento más utilizado ha sido el carboplatino en combinación con gemcitabina (8). Dos estudios recientes de fase II, uno con atezolizumab y otro con pembrolizumab (9,10) han mostrado una actividad prometedora de la inmunoterapia en primera línea en esta situación. Estos resultados han conducido a la aprobación de estos agentes en esta situación en pacientes *unfit*. No obstante, algunas observaciones recientes han limitado este tratamiento a pacientes con expresión elevada de PD-L1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066-73.
2. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
3. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
4. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13.
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.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
7. Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, 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* 2019.
8. 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.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67-76.
10. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483-92.

Medicina de precisión en cáncer urotelial: nuevas dianas

ALFONSO GÓMEZ DE LIAÑO

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

Nadie pone en duda que el manejo del carcinoma urotelial ha sufrido un cambio de paradigma en los últimos 4 años con la irrupción de los agentes inmunoterapéuticos (1). Sin embargo, su eficacia en este campo es limitada y la mayor parte de pacientes no se benefician de estos agentes. Por ello, es necesario progresar en el conocimiento biológico de estos tumores y, con ello, poder aportar estrategias innovadoras y de precisión.

La medicina de precisión, entendida como el empleo de fármacos dirigidos a dianas, lleva años extendida en el manejo de múltiples tipos de tumores, como el cáncer de mama o el de pulmón. Sin embargo, y a pesar de la alta carga mutacional que tiene el cáncer urotelial, su implantación en esta patología ha sido esquivada hasta hace poco, en parte por el empleo indiscriminado de fármacos en población no seleccionada por biomarcador. Por fortuna, la clasificación molecular comprensiva multiómica llevada a cabo por el TCGA y otros grupos ha dado pie a comprender algo mejor esta compleja patología con el fin de desarrollar fármacos dirigidos contra alteraciones comunes en este tipo de cáncer (2,3).

De esta manera, la nueva generación de fármacos inhibidores del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR) muestran ya en estudios de fase I y II un potencial enorme en pacientes seleccionados por biomarcador (principalmente mutación o fusión de estos genes), de tal forma que incluso algunas de estas drogas, como el erdafitinib, ya ha sido aprobada por la FDA, en espera de los resultados del estudio de fase III que compare esta estrategia frente a quimioterapia convencional (4). En un intervalo increíblemente corto, múltiples fármacos similares han sido desarrollados con resultados tempranos interesantes, como son infigratinib, rogaratinib, pemigatinib o vofatamab, por poner algunos otros ejemplos, cuyos datos también serán discutidos en la sesión.

Por otro lado, hemos podido ver en los últimos años un crecimiento exponencial de los denominados anti-

body drug conjugates o ADC, fármacos que conjugan un anticuerpo con selectividad por un antígeno característicamente expresado por los tumores uroteliales con una droga citotóxica. Es el caso, por ejemplo, de enfortumab-vedotin, que está formado por la conjugación de un anticuerpo dirigido contra la nectina-4 (proteína expresada en la práctica totalidad de los tumores uroteliales) con Monomethyl auristatin E, un citotóxico disruptor de los microtúbulos. Este fármaco ha sido recientemente aprobado por la FDA, en espera de los resultados definitivos del ensayo de fase III. Existen múltiples ADC en desarrollo con datos preliminares prometedores en cáncer urotelial, como el tisotumab vedotin (antitromboplastina), ASG-15ME (anti-SLITK6) o el sacituzumab govitecan (anti-Trop2).

Otra de las terapias dirigidas más explotadas en oncología son las dirigidas contra la angiogénesis. Es conocido que esta vía está sobreexpresada en los tumores uroteliales y que, además, su activación confiere un peor pronóstico. La primera y segunda generación de TKI, como sunitinib, dieron resultados decepcionantes en tumores uroteliales, limitados por su escasa tasa de respuestas y alta toxicidad (a menudo combinados con quimioterapia). Estudios más recientes testando la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales contra VEGF (bevacizumab, ramucirumab...) han dado resultados negativos o con mínimo escaso beneficio clínico (5).

Por otro lado, desde hace años se conoce que la expresión de HER2 en cáncer urotelial es de las más elevadas en tumores sólidos. Desgraciadamente, esta vía cayó en el olvido tras varios estudios fallidos (6), y ahora vuelve a estar en boca de la comunidad científica gracias al desarrollo de fármacos conjugados que combinan drogas anti-HER2 con citotóxicos (trastuzumab deruxtecan o RC-48).

No podemos olvidarnos de otras estrategias de precisión menos desarrolladas, pero con un potencial tera-

péutico importante: los inhibidores de PARP en aquellos tumores con déficits de reparación del ADN y/o recombinación homóloga, así como los agentes que actúan sobre la vía de TSC/mTOR, pues cada una de estas vías se estima alterada en torno al 15% de los casos de carcinoma urotelial.

Finalmente, teniendo en cuenta la limitada eficacia de la inmunoterapia como agente único, así como su buena tolerabilidad, existe un interés creciente por combinar los inhibidores de PD1/ PDL1 con terapias dirigidas o con los ADC. No obstante, y a pesar de lo atractivo de la idea, esta estrategia es arriesgada y, a la espera de resultados de ensayos clínicos, conviene ser precavidos. Por ejemplo, existen datos preliminares que sugieren que los tumores con dependencia de la vía de FGFR son en su mayoría tumores “fríos” desde el punto de vista inmune y, por tanto, poco sensibles a inhibidores de PD1/PDL1, lo que dificulta que esta combinación sea fructífera. Esto mismo indican los datos preliminares del estudio de fase II BISCAY, en el que la adición de durvalumab a un inhibidor de FGFR (AZD4547) supuso un incremento marginal de la tasa de respuestas de un 8%. Por otro lado, aunque este estudio está limitado por su escaso tamaño muestral, este trabajo sugiere que encontrar combinación de inmunoterapia con tratamiento dirigido en población seleccionada por biomarcador que sea realmente eficaz (entiéndase esto por una altísima tasa de respuestas) es una tarea difícil.

En definitiva, se avecina un complejo y a la vez agradable escenario terapéutico en el que nuevos agentes irrumpirán para mejorar las perspectivas de los pacientes

con tumores uroteliales. Es de prever que inicialmente lo hagan como agentes únicos, pero sin dejar de lado potenciales combinaciones con quimioterapia y/o inmunoterapia. En cualquier caso, los resultados de los estudios aleatorizados en curso nos informarán sobre el valor real de estos nuevos fármacos en este rápidamente cambiante panorama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powles T, Necchi A, Rosen G, et al. Anti-Programmed Cell Death 1/Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Antibodies for the Treatment of Urothelial Carcinoma: State of the Art and Future Development. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):117-29.
2. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterisation of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell* 2017;171(3):540-556.e25.
3. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2019;pii:S0302-2838(19)30695-5. DOI: 10.1016/j.euro.2019.09.006
4. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdaftinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
5. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):105-20.
6. Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer *J Clin Oncol* 2017;35(1):48-55.

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico: ¿cómo ha cambiado el manejo en estos pacientes en los últimos años?

PABLO MAROTO

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El receptor androgénico (RA) constituye la verdadera diana molecular en el cáncer de próstata. A partir de este reconocimiento, y entendiendo los mecanismos que median en el desarrollo de resistencia a un tratamiento de privación androgénica, se han desarrollado fármacos específicos antidiana —o TDRA—, terapias dirigidas al RA. El primer fármaco disponible fue abiraterona acetato, al que se sumaron luego los nuevos antiandrógenos, enzalutamida y, posteriormente, apalutamida y darolutamida. Inicialmente aplicados en un contexto de progresión a docetaxel, rápidamente se han posicionado en primera línea de la enfermedad metastásica resistente a castración, en la enfermedad no metastásica resistente a castración y, finalmente, 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 diana terapéutica del cáncer de próstata es el RA. El eje del tratamiento deberían ser los fármacos que tienen como blanco esta diana terapéutica. La disponibilidad de múltiples terapias de eficacia demostrada nos enfrenta al problema de decidir cuál es el tratamiento más eficaz para un paciente individual, especialmente cuando no disponemos de ensayos de fase III. El único estudio que comparó docetaxel con abiraterona es un análisis de subgrupo de los pacientes de STAMPEDE, en el que,

TABLA I
ENSAYOS DE FASE III EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

Título	Fármaco	Comparador	HR SG	HR SLP
CHAARTED	Docetaxel	BAC	0,63	0,58
STAMPEDE	Docetaxel	BAC	0,80	
	Abiraterona	BAC	0,54	0,31
	Abi/Enza	BAC + Doc	No publicado	
LATITUDE	Abiraterona	BAC	0,62	
ENZAMET	Enzalutamida	BAC + Doc	0,8	0,45
ARCHES	Enzalutamida	BAC	No publicado	0,44
TITAN	Apalutamida	BAC + Doc	0,68	0,53
ARASENS	Darolutamida + Doc	BAC + Doc	No publicado	
PEACE I	Abiraterona + Doc	BAC + Doc	No publicado	

aunque el objetivo no era la comparación directa entre ambos tratamientos, abiraterona prolongó el tiempo a progresión, con similar supervivencia.

En los ensayos realizados dentro de la enfermedad hormonossensible metastásica se han incluido pacientes considerados de alto riesgo, incluso con metástasis viscerales, lo que ha demostrado que las TDRA son tan eficaces como docetaxel, incluso en pacientes con criterios de alto riesgo (LATITUDE). Docetaxel puede inducir respuestas en pacientes tratados con TDRA, y las TDRA rescatan pacientes previamente tratados con docetaxel; por tanto, la resistencia no es totalmente cruzada, por lo que hay otros mecanismos que median la resistencia a los tratamientos de uno u otro tipo que pueden superarse con la secuenciación. Desconocemos cómo identificar el paciente *naïve* resistente de entrada a uno u otro tratamiento, y solo las características clínicas son insuficientes para una adecuada estratificación.

¿BLOQUEO ANDROGÉNICO MÁXIMO CON TDRA + 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, pudo haber sido tratado 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 los que los pacientes con carcinoma de próstata metastásico hormonossensible son aleatorizados a docetaxel frente a docetaxel + darolutamida, y el ensayo PEACE I, en el que los pacientes son aleatorizados a bloqueo hormonal frente a bloqueo hormonal + abiraterona frente a bloqueo hormonal + radioterapia sobre próstata ± 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 + enzalutamida que nos dará información de la eficacia potencial de la combinación.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de próstata hormonossensible 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. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, 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.
2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamida for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, 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.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
6. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, 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.

Nuevos datos de inhibidores directos del receptor de andrógenos. ¿Hay beneficio para más pacientes?

JOAN CARLES GALCERÁN

Vall d'Hebron Institut d'Oncologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico (CPm) ha cambiado mucho en los últimos cinco años. Es bien conocido que la piedra angular del tratamiento es la supresión androgénica (SA) desde hace más de 70 años.

Sin embargo, los cambios más importantes, a mi modo de entender, se han producido a dos niveles. El primero y fundamental, en la estratificación de los enfermos en dos grupos, los denominados hormonosensibles y los clasificados como resistentes a la castración. Esto ha permitido definir correctamente dos poblaciones distintas de evolución y de respuesta al tratamiento.

Como es bien conocido, desde el año 2010 se han aprobado distintos medicamentos en el tratamiento del cáncer de próstata resistentes a la castración metastásico, como enzalutamida, acetato de abiraterona en combinación con prednisona, radium 223 y cabazitaxel. Asimismo, en resistente a la castración, pero en enfermedad no metastásica, se han reportado estudios positivos con otros tres medicamentos: apalutamida, enzalutamida y darolutamida. Como era de esperar, muchos de estos medicamentos que han demostrado su eficacia en situación de resistencia a la castración han sido trasladados a la situación de enfermedad metastásica hormonosensible.

A continuación, se revisan los resultados y beneficios que han resultado de estas drogas en la situación de hormonosensible.

Tal como se comenta en el capítulo anterior, la introducción de la combinación de docetaxel asociado a la SA, así como del acetato de abiraterona con prednisona, ha provocado un incremento en la supervivencia global de nuestros enfermos de alrededor de 12 meses. Falta por saber si los antiandrógenos de nueva generación, también denominados de segunda generación, eran capaces de aportar beneficios similares.

A modo de resumen y conclusión, podemos decir que lo que realmente está demostrado es que un doblete

consistente en la combinación de la SA y quimioterapia o acetato de abiraterona y prednisona o enzalutamida/apalutamida es superior a la SA sola. No sabemos si un triplete que combine SA más nuevas terapias hormonales y docetaxel puede ser superior al doblete.

A continuación, se procede a revisar los estudios de combinación de la SA asociada a los nuevos antiandrógenos.

A lo largo de este año se han presentado tres estudios que avalan el empleo de los nuevos antiandrógenos en el tratamiento del CPm en situación hormonosensible. Uno de los estudios combina la SA con apalutamida (estudio Titan) y dos estudios combinan la SA con enzalutamida (Arches y Enzamet). Los tres estudios demuestran una superior eficacia de la combinación frente a la SA.

ESTUDIOS CON ENZALUTAMIDA

El estudio Arches incluye 1150 enfermos afectados de enfermedad metastásica, ya sea de debut o procedentes de enfermedad localizada. Un 18% de los enfermos recibió tratamiento con docetaxel previamente, y el objetivo principal era la progresión radiológica, que fue positiva para la combinación con un HR de 0,39. No existen datos suficientemente maduros para la supervivencia global.

El otro estudio es el denominado Enzamet. En este estudio se incluyeron 1125 enfermos con enfermedad metastásica de debut o procedentes de enfermedad localizada. La diferencia de este estudio es que los enfermos del brazo control recibían SA máxima, que incluye un antiandrógeno de primera generación, y el objetivo principal era supervivencia global. En este estudio, el 45% de los enfermos recibieron de forma concurrente el triplete que incluía SA, enzalutamida y docetaxel. Este estudio demostró un incremento de la progresión radiológica.

gica con un HR de 0,4 y un incremento de supervivencia global para la combinación con un HR de 0,67.

El otro estudio es el de combinación con apalutamida (Titan). En este estudio se incluyeron 1052 enfermos tanto con enfermedad localizada que habían progresado como con enfermedad metastásica de debut. Un 11% de los enfermos recibió tratamiento con docetaxel previamente y el objetivo principal era la progresión radiológica y la supervivencia global. Este estudio fue positivo para ambos objetivos principales. La progresión radiológica fue positiva, con un HR de 0,48 y una supervivencia global con un HR 0,67.

En cuanto al perfil de toxicidad, es bastante similar en todas las combinaciones, aunque con ciertas variaciones que cabe destacar, como es el *rash* en el estudio de apalutamida. Debemos destacar el incremento de toxicidad que experimentaron aquellos enfermos que recibieron el triplete concurrente en el estudio ENZAMET

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 2019;37. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
3. Davis ID, Stockler MR, Sweeney CJ. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. Reply. *N Engl J Med* 2019;381(15):1494-5.
4. Fizazi K, Tran I, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60.
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
6. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29(5):1235-48.

Nuevos datos en el manejo hormonal del paciente metastásico. Y el futuro, ¿pasa por la combinación de fármacos?

ENRIQUE GONZÁLEZ BILLALABEITIA

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

El cáncer de próstata es la tercera causa de mortalidad por cáncer en varones. Es un tumor inducido por la testosterona y la presencia de alteraciones en la vía del receptor androgénico. Por este motivo, la castración es la base de su tratamiento, bien sea esta quirúrgica o química mediante el uso de análogos LHRH. Este tratamiento fue uno de los primeros tratamientos diana con base biológica utilizados en oncología, e induce respuestas con medianas de duración en torno a 11-18 meses. En el momento del diagnóstico del cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm), el tratamiento hormonal con agentes dirigidos frente al receptor androgénico (ARTA), como la enzalutamida o la abiraterona, ha demostrado una eficacia antitumoral notable y que aumenta la supervivencia con un buen perfil de seguridad (1).

Debido al perfil de seguridad y a la eficacia de los ARTA, se han realizado múltiples estudios de estos agentes, de forma secuencial (2) o en combinación. Una de las primeras combinaciones estudiadas es la combinación de enzalutamida y abiraterona. Este año se han presentado en ASCO 2019 los resultados del estudio Alliance A031201 (3), estudio fase III de la combinación de enzalutamida con o sin abiraterona-prednisona en pacientes con CPRCm sin tratamiento con docetaxel previo. El objetivo primario del estudio es la supervivencia global, y se incluyeron 1311 pacientes. El estudio fue negativo, ya que no demostró un aumento significativo de la combinación en la supervivencia, con una mediana de supervivencia de la combinación de 34,2 meses frente a 32,5 meses con enzalutamida, HR 0,9 (IC 95% 0,78-1,05). Se observó un aumento modesto en la supervivencia libre de progresión radiográfica HR 0,88 (IC 95% 0,77-1,00), sin diferencias en la tasa de respuesta y un aumento de toxicidad. Este estudio demuestra una ausencia de beneficio de la combinación entre distintos tratamientos dirigidos frente a la vía del receptor androgénico (ARTA). La ausencia de beneficio con la combinación de ARTA puede ser ex-

plicada por la presencia de mecanismos de resistencia compartidos entre ambos agentes.

Una estrategia más interesante es la combinación de ARTA con agentes con un mecanismo de acción diferente. Entre estas combinaciones destaca la combinación de ARTA con inhibidores de la vía de PI3K. La activación de la vía de PI3K se ha relacionado con resistencia a múltiples terapias, entre las que se encuentra la hormonoterapia. En el caso de los ARTA, la resistencia se explica por la presencia de regulación cruzada entre ambas vías. *PTEN* es un gen supresor que codifica para una proteína que actúa como reguladora de la vía de PI3K. La pérdida de *PTEN* se asocia con una hiperactivación de la vía de PI3K-AKT. En el cáncer de próstata la pérdida de *PTEN* está presente en un 30-40% de los tumores y se asocia con progresión tumoral y resistencia a los tratamientos. La combinación de inhibidores de AKT — como ipatasertib — con abiraterona-prednisona ha demostrado resultados prometedores en un estudio de fase II aleatorizado que compara abiraterona-prednisona con o sin ipatasertib (4). Estos resultados parecen especialmente prometedores en aquellos tumores con pérdida de *PTEN*. En el momento actual estamos pendientes de los resultados del estudio IPATential150, estudio de fase III de combinación de ipatasertib y abiraterona-prednisona (NCT03072238).

Otra estrategia es la combinación con radiofármacos dirigidos al hueso, como radium-223 (5). La hormonoterapia y la radioterapia asocian un efecto sinérgico y constituyen la primera línea en pacientes con CaP localizado. El tratamiento con radium-223 ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con diseminación ósea. Sin embargo, una limitación importante es que este tratamiento no presenta actividad sobre la enfermedad extraósea, por lo que la combinación con un tratamiento sistémico con potencial efecto sinérgico óseo y con eficacia frente a la enfermedad extraósea despertó inicialmente gran entusiasmo.

El estudio ERA 223 es un estudio de fase III de abiraterona-prednisona con o sin Rad223 en CPRCm en el que se objetivó un aumento de incidencia de fracturas óseas y mortalidad en el brazo de combinación (6). El estudio EORTC1333/PEACEIII es un estudio de fase III que compara enzalutamida con o sin Ra223. Una vez iniciado el estudio se introdujo una enmienda que requería la utilización sistemática de fármacos protectores del hueso. La introducción de fármacos protectores del hueso se asoció con una disminución muy significativa de la presencia de fracturas óseas, lo que permitió la administración de ambos fármacos (7). Estamos pendientes de los resultados de eficacia de este estudio.

Los ARTA están siendo evaluados en combinación con otros muchos tratamientos, entre los que destacan la combinación con inhibidores de PARP y anti-PD1/PDL1, entre otros. Estamos pendientes de resultados maduros de estas combinaciones.

En resumen, debido a la eficacia y al perfil de seguridad de los ARTA, el estudio de esquemas de combinación con otros tratamientos con un mecanismo de acción diferente a la vía del receptor androgénico es muy prometedor. En el momento actual estamos pendientes de resultados maduros de los esquemas de combinación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387:70-82.
2. Lorente D, Mateo J, Pérez-López R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e279-92.
3. Morris MJ, et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.):abstr 5008.
4. De Bono JS, de Giorgi U, Rodrigues DN, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res* 2019;25:928-36.
5. Cursano MC, et al. Combination radium-223 therapies in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: a review. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 102864 (2020).
6. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-19.
7. Tombal B, Loriot Y, Saad F, et al. Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.):abstr 5007.

Estudio CARD: ¿de qué forma impacta en la práctica clínica?

NURIA LAÍNEZ

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

El cáncer de próstata supone la 3.^a causa de muerte relacionada con cáncer en varones en España, con 5948 fallecimientos en 2017 (1). Durante muchos años, el único manejo para los pacientes con enfermedad metastásica ha sido la terapia de deprivación androgénica (TDA), con buena respuesta inicial, pero en la que la mayor parte de los pacientes, en un periodo de 18-20 meses, pasaban a desarrollar enfermedad resistente a la castración (CPRCm), con muy pocas posibilidades de tratamiento en esa situación. La incorporación de nuevos tratamientos en combinación con la TDA ha supuesto un aumento en la supervivencia de estos pacientes con enfermedad sensible, pero igualmente la mayor parte de los pacientes van a acabar desarrollando enfermedad resistente a castración.

En los últimos años, hemos asistido a un cambio importante en el manejo de estos pacientes con la aprobación en Europa de diferentes fármacos con distintos mecanismos de acción: 2 agentes quimioterápicos (docetaxel y cabazitaxel), 2 tratamientos hormonales de nueva generación (abiraterona y enzalutamida) y un agente dirigido al hueso (Radio 223) (2-6).

Pero a pesar de este gran desarrollo farmacológico para el manejo del paciente con CPRCm hasta ahora, teníamos muy pocos datos de cuál era la mejor secuencia. De diferentes estudios hemos obtenido datos que parecen indicar que aquellos pacientes que progresan a abiraterona o enzalutamida, un *switch* al otro agente hormonal no incrementa la respuesta (7-9). También hay datos que sugieren que podría haber resistencia cruzada parcial entre los inhibidores de la señalización de andrógenos y docetaxel (10). Sin embargo, cabazitaxel parece mantener su actividad en pacientes que han progresado a tratamiento con docetaxel o con agentes hormonales de nueva generación (11,12).

Así se puso en marcha el ensayo CARD (13) para valorar si cabazitaxel sería superior a un inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos (ARTA) en pacientes

que habían sido tratados previamente con docetaxel y el ARTA (abiraterona o enzalutamida). Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, llevado a cabo en 62 centros de 13 países europeos. El estudio fue diseñado para comparar cabazitaxel con abiraterona o enzalutamida en pacientes diagnosticados de CPRCm que previamente han recibido docetaxel y que han progresado durante los 12 meses de tratamiento con abiraterona o enzalutamida.

Se incluyeron 255 pacientes con diagnóstico histológico de CPRCm que habían realizado al menos 3 ciclos de docetaxel antes o después de tratamiento con ARTA y que habían progresado antes de los 12 meses de dicho tratamiento hormonal. Los pacientes debían de presentar ECOG PS \leq 2, PSA \geq 2 ng/ml testosterona $<$ 0,5 ng/ml. Se permitía el uso de abiraterona o docetaxel en el contexto de enfermedad sensible.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir cabazitaxel o abiraterona o enzalutamida (según el tratamiento anterior recibido). Los pacientes se estratificaron según ECOG (0 o 1 frente a 2), tiempo a la progresión (\leq 6 meses vs $>$ 6 meses) y momento en que habían recibido ARTA (antes frente a después de docetaxel). Cabazitaxel se administró a dosis de 25 mg/m² con prednisona oral 10 mg/día. Abiraterona se administró a dosis de 1000 mg día + prednisona 5 mg / 12 h y enzalutamida a dosis de 160 mg/día.

El objetivo principal del estudio fue la SLPr (supervivencia libre de progresión radiológica). Los objetivos secundarios, supervivencia global (SG), SLP, respuesta por PSA, respuesta tumoral, respuesta del dolor, tiempo hasta evento esquelético sintomático, seguridad, calidad de vida y análisis de biomarcadores.

De noviembre de 2015 a noviembre de 2018 se aleatorizaron 255 pacientes, de los que se trataron 250 (126 con cabazitaxel, 58 con abiraterona y 66 con enzalutamida), con una mediana de seguimiento de 9,2 meses.

La mediana de duración del tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron cabazitaxel que en aquellos que recibieron tratamiento con abiraterona o enzalutamida. La principal causa de la interrupción del tratamiento fue la progresión de enfermedad.

En cuanto a los resultados del estudio, la SLPr fue de 8 meses para los pacientes de la rama de cabazitaxel comparado con los 3,7 meses en la rama de tratamiento con hormona (HR 0,54; IC 95%, 0,40-0,73; $p < 0,001$) (Fig. 1). El beneficio en SLP fue consistente en todos los subgrupos. En el momento del corte, con 153 muertes, la mediana de SG fue de 13,6 meses en la rama de cabazitaxel frente a 11 meses en la rama de tratamiento hormonal (HR 0,64; IC 95%, 0,46-0,89; $p = 0,008$) (Fig. 2). La respuesta por PSA, fue del 35,7% para los pacientes del grupo de cabazitaxel y del 13,5% para los pacientes del grupo de tratamiento hormonal ($p < 0,001$) y la respuesta tumoral en aquellos pacientes con enfermedad medible fue

del 37% frente al 12% ($p = 0,004$) también a favor de cabazitaxel. En cuanto a la respuesta al dolor, fue del 45% frente al 19,3% y los eventos esqueléticos ocurrieron en el 18,6% frente al 27,8%, con una mediana de tiempo a primer evento sintomático no alcanzada en la rama de cabazitaxel frente a 16,7 meses en la rama de tratamiento hormonal (HR 0,59; IC 95%, 0,35-1,01). Además, cabazitaxel fue superior independientemente del tratamiento hormonal utilizado, abiraterona o enzalutamida.

En cuanto a la seguridad, el 98,4% de los pacientes tratados con cabazitaxel presentan efectos adversos de cualquier grado frente al 94,4% de los pacientes que reciben tratamiento hormonal (Tabla I). La incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos (38,9% y 38,7%), aunque los efectos adversos que conllevaron una interrupción del tratamiento fueron más frecuentes en la rama de cabazitaxel: 19,8% frente a 8,9%. Sin embargo, los efectos adversos que condujeron

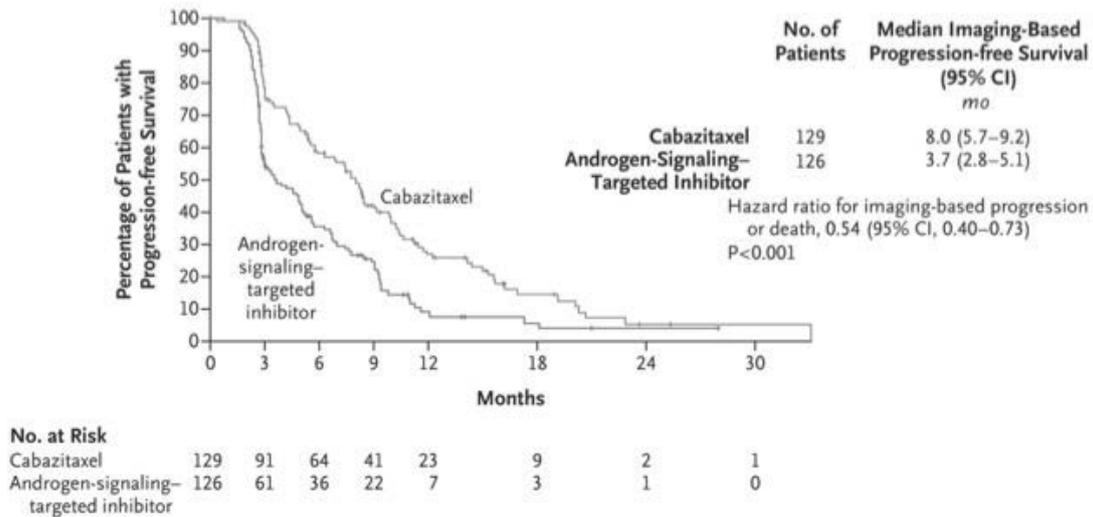


Fig. 1. Objetivo principal SLP (13).

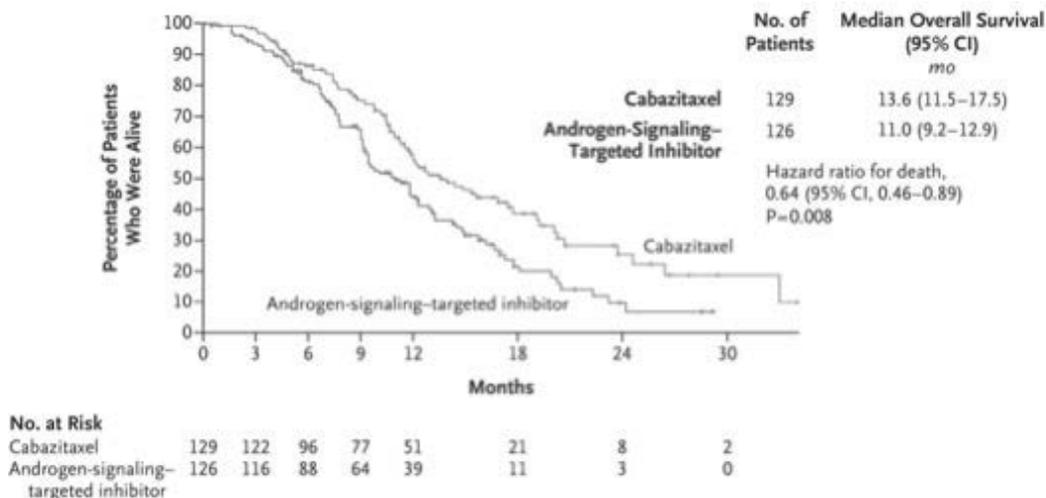


Fig. 2. Objetivo secundario SG (13).

TABLA I
SEGURIDAD (13)

<i>Evento</i>	<i>Cabazitaxel</i> (<i>n</i> = 126)		<i>ARTA</i> (<i>n</i> = 124)	
	<i>Cualquier grado</i>	<i>Grado ≥ 3</i>	<i>Cualquier grado</i>	<i>Grado ≥ 3</i>
Cualquier evento adverso - <i>n</i> (%)	124 (98,4)	-	117 (94,4)	-
Cualquier efecto adverso grado ≥ 3	-	71 (56,3)	-	65 (52,4)
Cualquier efecto adverso grave	49 (38,9)	-	48 (38,7)	-
Cualquier efecto adverso que conlleve la interrupción del tratamiento permanente	25 (19,8)	-	11 (8,9)	-
Cualquier efecto adverso que conduzca a muerte	7 (5,6)	-	14 (11,3)	-

a la muerte desde el periodo de aleatorización hasta 30 días de la última dosis de tratamiento fueron menos frecuentes en la rama de cabazitaxel (7 pacientes [5,6%] frente a 14 pacientes [11,3%]).

En cuanto al tratamiento subsiguiente, el 33,3% de los pacientes que habían recibido tratamiento hormonal durante el estudio reciben a la progresión tratamiento con cabazitaxel y el 23,3% de los pacientes de la rama de cabazitaxel reciben tratamiento hormonal.

Con estos datos, se demuestra de forma prospectiva que los pacientes con CPRcm que han sido tratados previamente con docetaxel y que progresan durante los 12 meses siguientes al inicio de tratamiento con abiraterona o enzalutamida tienen mayor SLPr y mayor SG cuando son tratados con cabazitaxel que con otro ARTA (abiraterona en pacientes que previamente habían recibido enzalutamida o enzalutamida en aquellos que habían recibido abiraterona).

BIBLIOGRAFÍA

- SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
- Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-12.
- Maines F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:498-506.
- Attard G, Borre M, Gurney H, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36:2639-46.
- Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012;23:2943-7.
- Van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:981-5.
- Van Soest RJ, Nieuweboer AJ, de Morrée ES, et al. The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2562-9.
- De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-18.

Supervivencia global en el tratamiento en 1.ª línea del cáncer de cabeza y cuello

JULIO LAMBEA

Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Asistimos a un cambio en el paradigma de la primera línea de tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico (CECC R/M). Pembrolizumab ha sido aprobado recientemente en primera línea de tratamiento de CECC R/M.

Los resultados iniciales del ensayo de fase III KEY-NOTE-048, que investigó el papel de pembrolizumab como terapia de primera línea para el tratamiento de estos pacientes, se presentaron por primera vez en el Congreso de la ESMO de 2018. Este estudio aleatorizó a 882 pacientes para recibir tratamiento en 3 grupos: monoterapia con pembrolizumab, pembrolizumab + quimioterapia (cisplatino o carboplatino y 5-fluorouracilo [5-FU]) o el régimen estándar EXTREME (cetuximab más cisplatino o carboplatino y 5-FU). Los pacientes elegibles no eran susceptibles de terapia curativa local y no se habían sometido a terapia sistémica. La quimioterapia se administró durante 6 ciclos, mientras que el pembrolizumab se mantuvo durante 24 meses y el cetuximab, indefinidamente; en cada grupo se suspendió el tratamiento en caso de progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Los objetivos finales primarios duales fueron la SG y la SLP. Los objetivos secundarios fueron la SLP (a los 6 y 12 meses), la tasa de respuestas objetivas (ORR) y el tiempo hasta el deterioro en las escalas del estado de salud/calidad de vida usando las escalas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC). La duración de la respuesta (DOR) se evaluó como parte de un análisis exploratorio preespecificado. Los objetivos finales primarios y secundarios, así como el análisis exploratorio de la duración de la respuesta, se evaluaron en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (CPS \geq 20 y CPS \geq 1) y en la población total.

La monoterapia con pembrolizumab prolongó significativamente la SG en pacientes con CPS \geq 20 (14,9 frente a 10,7 meses, respectivamente; HR = 0,61; IC 95%:

0,45-0,83) y en pacientes con CPS \geq 1 (12,3 frente a 10,3 meses, respectivamente; HR = 0,78; IC del 95%: 0,64-0,96). En el análisis del grupo de todos los pacientes, independientemente de la CPS, se demostró la no inferioridad de pembrolizumab con respecto a la quimioterapia estándar + cetuximab, con un límite de no inferioridad de 1,2. Aunque los pacientes tratados en monoterapia con pembrolizumab tuvieron una tasa más baja de respuestas en comparación con los tratados con esquema EXTREME (el 23 frente al 36% para CPS \geq 20; el 19 frente al 35% para CPS \geq 1), la DOR fue más larga en comparación con el grupo de quimioterapia estándar con cetuximab para pacientes con CPS \geq 20 y \geq 1 (20,9 frente a 4,2 meses; 20,9 frente a 4,5 meses, respectivamente). En cuanto a la toxicidad, la monoterapia con pembrolizumab demostró un perfil de seguridad favorable, con una menor incidencia de toxicidad de cualquier grado, de grado 3-4 y de grado 5.

Además, pembrolizumab + quimioterapia basada en platino frente al esquema EXTREME prolongó significativamente la SG en la población total de pacientes (13 frente a 10,7 meses, respectivamente; HR = 0,77; IC del 95%: 0,63-0,93). Hubo una incidencia similar de reacciones adversas y ninguna toxicidad inesperada debido a la adición de quimioterapia a los inhibidores de puntos de control. No hubo diferencias en la SLP entre ninguno de los grupos.

La monoterapia con pembrolizumab no fue inferior al régimen EXTREME en la población total, empleando un límite de no inferioridad de 1,2. En el análisis final para superioridad, comunicado en ASCO 2019, no se obtuvo beneficio en la SG para el grupo de pembrolizumab en monoterapia para la población total (11,5 frente a 10,7 meses; HR = 0,83; IC del 95%: 0,70-0,99; p = 0,0199). En este grupo, la HR para la SLP fue de 1,29 (IC del 95%: 1,09-1,53) y la tasa de respuesta para los tratados con pembrolizumab solo frente a EXTREME

fue del 16,9 frente al 36%; el promedio de la duración de la respuesta fue de 22,6 meses (rango: 1,5-43) comparado con 4,5 meses (rango: 1,2-38,7) para el régimen EXTREME.

Pembrolizumab + quimioterapia mejoró la SG en comparación con el régimen estándar, independientemente del estado de PD-L1. El análisis final actualizado de KEYNOTE-048, presentado en ASCO 2019, demostró que la combinación de pembrolizumab + quimioterapia mejoró significativamente la mediana de SG frente al esquema EXTREME en CPS ≥ 20 (14,7 frente a 11 meses; HR = 0,60; IC del 95%: 0,45-0,82; p = 0,0004) y CPS ≥ 1 (13,6 frente a 10,4 meses; HR = 0,65; IC del 95%: 0,53-0,80; p < 0,0001). Además, la HR para SLP en pacientes con CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 fue de 0,76 (IC del 95%: 0,58-1,01) y 0,84 (IC del 95%: 0,69-1,02), respectivamente, y la tasa de respuesta para pacientes tratados con pembrolizumab + quimioterapia frente al esquema EXTREME fue del 42,9 frente al 38,2% para CPS ≥ 20 y del 36,4 frente al 35,7% para CPS ≥ 1 , mientras

que la mediana de DOR fue de 7,1 frente a 4,2 meses, y de 6,7 frente a 4,3 meses, respectivamente.

Asimismo, hay que decir que pembrolizumab en monoterapia no consigue un beneficio sobre el esquema EXTREME para la población con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 a < 20) a diferencia de la combinación pembrolizumab más quimioterapia, que sí consigue un beneficio en supervivencia global para este subgrupo de pacientes (datos del EPAR 2019 presentado a la EMA para la aprobación del fármaco).

Todos estos datos comunicados han sido publicados recientemente (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Burtneß B et al. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.

Abordaje de pacientes tras fallo a platino

SANTIAGO CABEZAS

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, 5FU 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, razón por la 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 (1). A continuación, se revisa la evidencia sobre la inmunoterapia en la enfermedad platino-refractaria.

En el estudio de fase III, CheckMate-141, se incluyó a pacientes que habían progresado o recaído en los 6 meses siguientes a la última dosis de quimioterapia con platino, bien fuera esta en el contexto neoadyuvante, adyuvante o en la fase recurrente o metastásica (R/M) (1,2-4). Se aleatorizó a 361 pacientes en proporción 2:1 a recibir nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (n = 240) o alguna de tres opciones (cetuximab, metotrexato o docetaxel semanales) de elección por el investigador (n = 121), estratificando por la recepción de cetuximab previo o no.

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 (5). 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 (6).

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 frente a quimioterapia del 39,2% frente a 15,4% y una HR de 0,56 (IC 95%, 0,33-0,95) (5).

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.

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 platino para la enfermedad localmente avanzada. El estudio aleatorizó en proporción 1:1 a 247 pacientes a recibir pembrolizumab 200 mg/m² 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) (7-9).

En la fecha preespecificada 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 (IC 95%, 0,67-1,01, p = 0,0316 [test unilateral]), sin alcanzar el umbral preestablecido de para la significación estadística (p = 0,0175).

Aunque fue un estudio exploratorio, en la población con TPS ≥ 50% la HR fue de 0,53 (IC 95%, 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 del 25%, respectivamente. No hubo diferencias entre los dos grupos en la población con TPS < 50% (HR 0,93; IC 95%, 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.

En pacientes con cáncer de pulmón y CECC varias series retrospectivas han demostrado que la inmunoterapia con agentes anti-PD1 puede incrementar la TR históricamente comunicada para la quimioterapia convencional. Esto abre la posibilidad de la quimioterapia tras la progresión a la inmunoterapia, incluso con quimioterapia a dosis reducidas con garantías de una mejor relación beneficio-toxicidad (10,11).

En resumen, nivolumab es el único agente anti-PD1 que ha demostrado incrementar la supervivencia global en la población global de un ensayo en fase III en el escenario platino-refractario. Está aprobado para su uso en pacientes con CECC en 2.ª línea tras progresión a platino o en la recaída que ocurre en los 6 primeros meses tras un tratamiento basado en platino para la enfermedad localmente avanzada (quimioterapia con platino empleada como tratamiento neoadyuvante o concomitante).

Pembrolizumab está aprobado exclusivamente en el CECC con TPS $\geq 50\%$ en 2.ª línea tras progresión a platino o en la recaída que ocurre desde los 3 hasta los 6 primeros meses tras un tratamiento basado en platino, si bien no tiene precio de reembolso en España.

Los agentes anti-PD1 pueden condicionar un mayor beneficio por la quimioterapia de rescate administrada tras la progresión a la inmunoterapia (esta opción terapéutica debe considerarse en pacientes seleccionados).

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. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Nivolumab en cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico tras progresión a platinos [consultado 11/4/19]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_Evaluacion_SEOM_Nivolumab_Cabeza_y_Cuello.pdf
3. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (opdivo) en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello [consultado 25/3/19]. Disponible en: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-cabeza-cuello.pdf
4. Nivolumab (opdivo). Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25/3/19]. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ficha técnica pembrolizumab (keytruda) [consultado 25/3/19]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024001/FT_1151024001.html.pdf
9. 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 [consultado 11/4/19]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_Evaluacion_SEOM_Pembrolizumab_Cabeza_y_Cuello.pdf
10. Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:106-11.
11. 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.

La decisión correcta en el momento óptimo en cáncer diferenciado de tiroides

BEATRIZ CASTELO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid

En la actualidad, cuando el tratamiento a plantear es el sistémico, los fármacos de elección son los inhibidores multiquinasas, especialmente en enfermedad de crecimiento rápidamente progresivo, sintomática o con riesgo de complicación inminente (1).

Los inhibidores multiquinasa han cambiado el manejo de este grupo de pacientes. Estos fármacos, con efecto antiangiogénico, se han asociado con estabilización de la enfermedad y respuesta parcial en más del 50 % de los pacientes tratados en los ensayos clínicos.

La decisión de iniciar el tratamiento es de importancia crítica. Los pacientes deben ser informados de los riesgos potenciales, de los beneficios del tratamiento y de las alternativas, de manera que la opinión del paciente debe ser tomada en cuenta (1). Los efectos colaterales deben ser considerados, en muchos casos, en pacientes que progresan, pero se mantienen asintomáticos. Al menos el estado funcional basal del paciente debe ser ECOG < 2. Debemos

conocer el manejo de dichos efectos para incrementar la probabilidad de que el paciente reciba un tratamiento óptimo durante el mayor tiempo posible (2).

Lenvatinib y sorafenib han demostrado prolongar la supervivencia libre de enfermedad frente a placebo, de 18 y 11 meses, respectivamente, en los ensayos pivotaes de fase III. No han demostrado impacto en supervivencia global (3,4). Ambos fármacos se encuentran disponibles en nuestro país.

Considerando que la gran mayoría de pacientes con CDT radorrefractario metastásico fallecerán por progresión de la enfermedad, parece una opción plausible iniciar el tratamiento con inhibidores multiquinasas en el momento en el que se evidencia el punto de inflexión hacia la progresión (5) (Fig. 1). Retrasar el inicio de la terapia puede comprometer la supervivencia del paciente (4). La actitud de vigilancia activa tendrá como objetivo anticipar el punto de inflexión de la enfermedad para determinar el tiempo óptimo para iniciar la terapia sistémica.

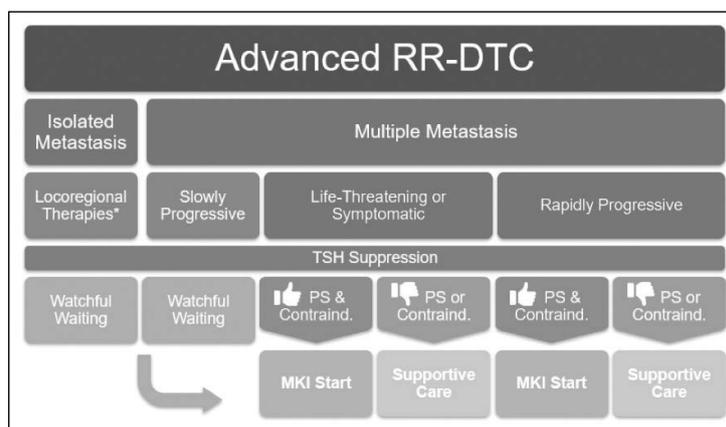


Fig. 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-1333.
2. Sack W, Braunstein GD. Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrine Practice* 2014;20:263-75.
3. Schlumberger M, Thara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-22.
5. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;125:111-20.

Cambio de paradigma en términos de SG en 1.^a línea del CPNM metastásico sin mutaciones *driver*

ENRIC CARCERENY

Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Recientemente la inmunoterapia ha supuesto un gran avance clínico y un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón.

El término *inmunoterapia* incluye una amplia gama de tratamientos que, actuando en distintos niveles en el sistema inmunitario del huésped, son capaces de activar dicho sistema para que sea este el que actúe y destruya las células tumorales. Una modalidad de tratamiento son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1/PD-L1, o *immune checkpoints inhibitors*, que promueven la respuesta por parte del linfocito T citotóxico contra el tumor (1-3). Se ha evidenciado que algunos de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con anti PD-1/PD-L1 presentan respuestas mantenidas a largo plazo, con unas tasas de supervivencia del 23% a 5 años, no descritas previamente con otras terapias (4). No obstante, la mayoría de pacientes progresará a la inmunoterapia durante el tratamiento por mecanismos de resistencia tanto innatos como adquiridos, algunos de los cuales han empezado a describirse en la literatura (5).

La supervivencia global del cáncer de pulmón con enfermedad avanzada tratado con un doblete de platino, con o sin mantenimiento, y seguido de una segunda línea de quimioterapia, hasta hace poco era el estándar de tratamiento en estos pacientes; sin embargo, la supervivencia media era de 12 meses, sin alcanzar el 5% de supervivencia global a los 5 años (6).

La irrupción de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón ha supuesto, así, un cambio de paradigma en términos de supervivencia global; no solo por cómo se ha explicado anteriormente —por el aumento en la supervivencia global media de esta enfermedad—, sino por el aumento o la aparición de largos supervivientes. Estos largos supervivientes del cáncer de pulmón de célula no pequeño avanzado han dejado de ser una anécdota con otros tratamientos para volverse una realidad de la mano de la inmunoterapia.

Es cierto que siguen siendo una proporción pequeña de los pacientes, pero no desdeñable. Se calcula que entre el 15-23% de los pacientes podrían ser largos respondedores. Algunos de ellos mantienen dicha respuesta, a pesar de haber detenido el tratamiento de inmunoterapia.

Para comprender mejor la eficacia de los *immune checkpoints inhibitors* y poder optimizar su uso, hay que comprender mejor los mecanismos genéticos y moleculares que tiene la célula tumoral para evadir el sistema inmunitario, y que lleva a un paciente a ser un largo respondedor.

La expresión de PD-L1 es el biomarcador más extensamente utilizado en cáncer de pulmón para predecir la respuesta a anti PD-1/PD-L1, aunque su valor predictivo es limitado. No todos los pacientes con expresión de PD-L1 se benefician de la inmunoterapia, y algunos con ausencia de expresión de PD-L1 responden a estos tratamientos (5). Además, la interacción entre la célula tumoral y el microambiente tumoral viene en parte condicionada por la capacidad de presentación antigénica que tiene la célula tumoral al linfocito T citotóxico activado. Algunos de los mecanismos de resistencia a *immune checkpoints inhibitors* son intrínsecos de la célula tumoral y consisten en alteraciones de las proteínas implicadas en la presentación antigénica (B2M, HLA-A) o mutaciones inactivadoras en genes de la vía de interferón gamma (JAK1, JAK2), entre otros (7-10), promoviendo así un escape de la vigilancia inmunitaria.

En este contexto, existe la necesidad de desarrollar nuevos marcadores para mejorar la capacidad predictiva del tratamiento con ICI y poder identificar qué pacientes podrán beneficiarse y, a ser posible aquellos, que podrán beneficiarse más hasta llegar a ser largos respondedores o largos supervivientes.

Este cambio de paradigma en la supervivencia global de cáncer de pulmón de célula no pequeña con enfermedad avanzada no solo afecta al oncólogo en la elec-

ción del tratamiento y en el manejo de sus toxicidades, sino que afecta a todos los especialistas involucrados en el tratamiento de estos pacientes, ya que, si además de aumentar la supervivencia global de los pacientes por encima de los 12 meses conseguimos pacientes largos supervivientes, la aproximación a las complicaciones que presentan durante el tratamiento o el manejo de otras patologías concurrentes no puede ser la misma.

Por todo ello, es necesario un mayor conocimiento de los pacientes largos respondedores y de los posibles biomarcadores que los identifican para poder optimizar al máximo el cuidado de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
4. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With embrolizumab: Results From the Phase I KEY-NOTE-001 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(28):2518-27.
5. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-92.
6. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and thirdline. *Curr Oncol* 2012;19(Suppl.1):S52-8.
7. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822-35.
8. Saigi M, Albuquerque-Bejar JJ, Sánchez-Céspedes M. Determinants of immunological evasion and immune checkpoint inhibition response in non-small cell lung cancer: the genetic front. *Oncogene* 2019;38(31):5921-32.
9. Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov* 2017;7:188-201.
10. Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell* 2016;167:397-404.

Actualización de la 1.^a línea de CPNM pannegativo PD-L1 negativo

JOSÉ MANUEL TRIGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Lung cancers were previously considered poorly immunogenic, with minimal benefit seen in historical studies of cytokine modulation or vaccines. However, the recent development of immune checkpoint inhibitors has upended this belief and provided proof of principle that immunotherapy can play an important role in the treatment of patients with lung cancers.

The phase III KEYNOTE-024 study has established the role for pembrolizumab as first-line treatment in patients with untreated, advanced NSCLC and tumor characterized by PD-L1 expression $\geq 50\%$ (1), in absence of *EGFR* mutation or *ALK* translocations. In KEYNOTE-024, 1934 patients were screened to identify 500 patients (30%) with tumor PD-L1 expression $\geq 50\%$. Of these patients, 305 patients were randomized to receive 200 mg pembrolizumab every 3 weeks (up to 2 years) or 4-6 cycles of standard platinum-doublet ChT. All efficacy measures favored pembrolizumab, including objective response rate (ORR 45% versus 28%), progression-free survival (PFS, hazard ratio [HR] 0.5, 95% confidence interval [CI] 0.37-0.68, $p < 0.001$) and overall survival (OS, HR 0.6, 95% CI 0.41-0.89, $p = 0.005$). Safety and QoL also favored pembrolizumab. Continued follow-up has further emphasized the effectiveness of pembrolizumab, with median OS (mOS) doubled in those who received pembrolizumab compared with ChT (30 versus 14 months).

Pembrolizumab is considered a standard first-line option for patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression $\geq 50\%$ who do not otherwise have contraindications to use of immunotherapy (such as severe autoimmune disease or organ transplantation) (I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale [ESMO-MCBS] v1.1 score: 5).

KEYNOTE-042 examined a lower threshold for PD-L1 (2). Recent results from KEYNOTE-042, a phase III study of patients with PD-L1 $\geq 1\%$ who were randomized

to either pembrolizumab or ChT, demonstrated improved OS in patients treated with pembrolizumab at three thresholds of PD-L1: $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ and $\geq 1\%$. The HR for OS was 0.69, 0.77 and 0.81, respectively. Overall, the preponderance of the OS benefit was driven by patients with $\geq 50\%$, while no significant increase was seen in those patients with 1%-49% PD-L1 expression (HR 0.92, 95% CI 0.77-1.11).

Recently, results of the phase III trials KEYNOTE-189, IMpower150, IMpower132 and IMpower130 have brought new options for the therapeutic choices in first line of non-squamous NSCLC and trials KEYNOTE-407 and IMpower131 for patients with squamous NSCLC.

In KEYNOTE-189, patients with metastatic non-squamous NSCLC, PS 0-1, without sensitizing *EGFR* or *ALK* mutations, were randomized to receive pemetrexed and cisplatin or carboplatin plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy (3). The mOS in the pembrolizumab/ChT arm was 22.0 months (95% CI 19.5-25.2) versus 10.3 months (95% CI 8.7-13.6) in the ChT arm (HR 0.56, 95% CI 0.45-0.70, $p < 0.00001$). The PFS also favoured the pembrolizumab/ChT combination (HR 0.48, 95% CI 0.40-0.58, $p < 0.00001$). The OS benefit of pembrolizumab/ChT was observed in all PD-L1 tumor subgroups. Based on the results from KEYNOTE-189, pembrolizumab in combination with pemetrexed and a platinum-based ChT should be considered a standard option in metastatic non-squamous NSCLC (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4).

In IMpower150, the addition of atezolizumab to bevacizumab plus ChT significantly improved PFS and OS among patients with metastatic non-squamous NSCLC, regardless of PD-L1 expression (4). The PFS was longer in the atezolizumab/bevacizumab/ChT arm compa-

red with bevacizumab/ChT in patients without *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement (median PFS [mPFS] 8.3 versus 6.8 months; HR 0.62; 95% CI 0.52-0.74; $p < 0.001$). In this patient group, survival was longer in the atezolizumab/bevacizumab/ChT arm compared with bevacizumab/ChT (mOS 19.2 versus 14.7 months; HR 0.78, 95% CI 0.64–0.96; $p = 0.02$; 12-month OS 67% versus 61%). Results from IMpower150 place the combination of atezolizumab and bevacizumab with carboplatin and paclitaxel as a therapeutic option in patients with PS 0-1 with metastatic non-squamous NSCLC, in absence of contraindications to use of immunotherapy (I, A). Of note, this is the only trial to date also including patients with *EGFR* or *ALK* genetic alterations and demonstrating a stringent OS benefit (PFS HR 0.59, 95% CI 0.37-0.94; OS HR 0.54, 95% CI 0.29-1.03).

This association in *EGFR*- or *ALK*-positive NSCLC patients defines a treatment opportunity for this subgroup after targeted therapies have been exploited in unselected non-squamous NSCLC including *EGFR*- and *ALK*-driven NSCLC (I, A; MCBS v1.1 score: 3), and more specifically (III, A; MCBS v1.1 score: 3) for *EGFR*- and (III, B; MCBS v1.1 score: 3) for *ALK*-exploratory subgroups.

Recently, the combination of carboplatin or cisplatin with pemetrexed and atezolizumab followed by maintenance pemetrexed and atezolizumab has been shown, in the context of the IMpower132 trial, to be superior to the ChT doublet followed by maintenance pemetrexed. An improvement in mPFS from 5.2 to 7.6 months was observed (HR 0.6, 95% CI 0.49-0.72, $p < 0.0001$) while OS was not statistically significantly increased at the time of analysis with mOS of 18.1 versus 13.6 months (HR 0.81, 95% CI 0.64–1.03, $p = 0.0797$), suggesting another potential treatment opportunity (I, B; not EMA-approved) (5).

IMpower130 is an additional multicentre, randomized, open-label, phase 3 study randomizing stage IV NSCC patients 2:1 to receive atezolizumab (1200 mg every 3 weeks) and carboplatin/albumin-bound paclitaxel (nab-P) (4-6 cycles), followed by maintenance atezolizumab to ChT alone (maintenance with pemetrexed switch or best supportive care). This trial showed a significant improvement in OS (18.6 versus 13.9 months; HR 0.79, 95% CI 0.64-0.98, $p = 0.033$) and PFS (7.0 versus 5.5 months, HR 0.64, 95% CI 0.54-0.77, $p < 0.0001$) with atezolizumab plus ChT versus ChT as first-line treatment, offering a new standard treatment opportunity in this subgroup of patients (6) (I, A; MCBS v1.1 score: 3).

KEYNOTE-407 is a randomized, placebo-controlled study of patients with metastatic squamous NSCLC (7). Patients were randomized 1:1 to receive carboplatin and paclitaxel every 3 weeks or nab-P weekly plus pembrolizumab or placebo for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for a total of 35 treatments. The combination of ChT plus pembrolizumab was as-

sociated with improved ORR (58.4% versus 35.0%, $p = 0.0004$) and improved OS (HR 0.64, mOS 15.9 versus 11.3 months, $p = 0.0008$). The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata (TPS < 1% HR 0.61, TPS 1%-49% HR 0.57, TPS \geq 50% HR 0.64). No new safety concerns were observed. Results from KEYNOTE-407 place the combination of pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-P as a standard choice in patients with metastatic squamous NSCLC (I, A; MCBS v1.1 score: 4).

Atezolizumab was studied in patients with metastatic squamous NSCLC in the IMpower131 study. Patients were randomised to atezolizumab/carboplatin/paclitaxel, atezolizumab/carboplatin/ nab-P or carboplatin/ nab-P (8). Atezolizumab/carboplatin/nabP had improved PFS compared with carboplatin/nab-P (HR 0.715, $p \frac{1}{4}$ 0.0001), but no improvement in OS was seen at the first interim analysis (mOS 14 versus 13.9 months). More mature data are needed to evaluate the long-term benefit of the strategy; with the use of atezolizumab with carboplatin and nab-P today representing an option in patients with metastatic squamous NSCLC (I, B; not EMA-approved).

One key area of uncertainty is among PD-L1 TPS \geq 50%, as none of these trials provide a direct comparison between ChT plus checkpoint inhibitors versus pembrolizumab monotherapy. However, cross-trial comparison between trials suggest similar OS outcomes among PD-L1 \geq 50%, with very different toxicity profiles, suggesting that pembrolizumab monotherapy may remain a reasonable choice for patients with PD-L1 \geq 50% (9) (Table I).

TMB has shown encouraging results as a predictive biomarker in retrospective studies in NSCLC and SCLC. The first prespecified analysis of TMB as a biomarker was reported in the phase III trial CheckMate 227, evaluating nivolumab plus ipilimumab versus ChT in first-line NSCLC (10). Patients with newly diagnosed advanced NSCLC were randomized based on PD-L1 expression. Those who had PD-L1 TPS \geq 1% received nivolumab/ipilimumab, nivolumab monotherapy or ChT; and those with a PD-L1 TPS < 1% received nivolumab/ipilimumab, nivolumab/ChT or ChT. In patients with high TMB (\geq 10 mutations/ Mb, 44% of assessable patients), nivolumab/ipilimumab was associated with longer PFS than ChT (HR 0.58, 97.5% CI 0.41–0.81, $p < 0.001$), and more than tripling of 1-year PFS (42.6% versus 13.2%). The PFS benefit with nivolumab/ipilimumab was seen irrespective of PD-L1, wherein the HR similarly favored nivolumab plus ipilimumab in patients with a PD-L1 TPS \geq 1% and those < 1% (HR 0.62 and HR 0.48, respectively). A similar benefit was seen in both squamous and non-squamous histologies (squamous HR 0.63; non-squamous HR 0.55). Of importance, there was no difference in PFS among patients with < 10 mutations/ Mb (HR 1.07, 95% CI 0.84-1.35).

TABLE I
COMPARISON OF RESULTS FROM FOUR KEYNOTE TRIALS

REGIMEN	KEYNOTE-024 ^{*,†} IO ALONE	KEYNOTE-042 [‡] IO ALONE (PD-L1 HIGH ONLY)	KEYNOTE-189 [§] CHEMO-IO (PD-L1 HIGH ONLY)	KEYNOTE-407 CHEMO-IO (PD-L1 HIGH ONLY)
ORR	45%	39%	61%	60%
mPFS	10.3 mo (HR = 0.5)	7.1 mo (HR = 0.81)	NR (HR = 0.36)	8.0 mo (HR = 0.37)
12-mo OS	70.3%	NR	73%	63.4%
24-mo OS	51.5%	45%	NR	NR
mOS	30 mo (HR = 0.63)	20 mo	NR (HR = 0.42)	NR (HR = 0.64)

*Reck M, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.

†Reck M, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46.

‡Mok TS, et al. *Lancet* 20169;393:1819-30.

§Gandhi L, et al. *N Engl J Med* 2018;378: 2078-92.

||Paz-Ares L, et al. *N Engl J Med* 2019;379:2040-51.

CheckMate 227 continues for the coprimary endpoint of OS in PD-L1 selected patients (11). Among the patients with a PD-L1 expression level of 1% or more, the median duration of overall survival was 17.1 months (95% confidence interval [CI], 15.0 to 20.1) with nivolumab plus ipilimumab and 14.9 months (95% CI, 12.7 to 16.7) with chemotherapy (p=0.007). The overall survival benefit was also observed in patients with a PD-L1 expression level of less than 1%, with a median duration of 17.2 months (95% CI, 12.8 to 22.0) with nivolumab plus ipilimumab and 12.2 months (95% CI, 9.2 to 14.3) with chemotherapy. Among all the patients in the trial, the median duration of overall survival was 17.1 months (95% CI, 15.2 to 19.9) with nivolumab. First-line treatment with nivolumab plus ipilimumab resulted in a longer duration of overall survival than did chemotherapy in patients with NSCLC, independent of the PD-L1 expression level. No new safety concerns emerged with longer follow-up.

The MYSTIC trial enrolled 1118 patients with metastatic NSCLC who were randomly allocated to durvalumab alone, durvalumab plus tremelimumab or ChT. The primary endpoints were OS for durvalumab versus ChT, and OS and PFS for durvalumab plus tremelimumab versus ChT in patients with 25% or greater PD-L1 expression in tumor cells. Durvalumab alone or with tremelimumab did not improve OS or PFS compared to ChT (OS: 16.3 versus 12.9 months, HR 0.76 and 11.9 versus 12.9 months, HR 0.85; PFS: 4.7 versus 5.4 months, HR 0.87 and 3.9 versus 5.4 months, HR 1.05, respectively). Exploratory analysis demonstrated that high blood TMB (≥ 20 mutations/Mb) was associated with longer OS in durvalumab and tremelimumab versus ChT (21.9 versus 10 months, HR: 0.49) (12). Additional

clinical data and evaluation of long-term benefit of these new strategies are needed. Physicians and patients will need to conduct individualized discussions regarding benefit and risks of available therapies over time.

Overall, the results from the KEYNOTE-024, IMpower150, KEYNOTE-189, IMpower132, IMpower130, CheckMate 227, KEYNOTE-407, MYSTIC and IMpower131 trials suggest that introducing immunotherapy will be a standard new approach for most patients with newly diagnosed NSCLC.

REFERENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
2. Mok TSK, Wu YL, 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. *Lancet* 2019;393:1819-30.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
4. 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.
5. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R, et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018; abstr. OA05.07.
6. West H, McCleod 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 multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:924-37.

7. Paz-Ares LG, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
8. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.18):LBA9000.
9. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2017;35:9000.
10. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-104.
11. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-31.
12. Peters S, Chul Cho B, Reinmuth N, et al. Abstract CT074: Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. *Cancer Res* 2019;79(Suppl.13):abstr CT074.

Segunda línea, segunda oportunidad para los largos supervivientes (BMS)

MARIANO PROVENCIO

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda, Madrid

El mayor beneficio en el campo de la inmunooncología en tumores sólidos, incluyendo el cáncer de pulmón, ha sido el logro de respuestas duraderas en un subconjunto de pacientes que reciben inhibidores de punto de control, con la consiguiente traducción a supervivencias más largas. Más recientemente, el seguimiento a 5 años de nivolumab para tumores sólidos avanzados pretratados (hasta 5 líneas de tra-

tamiento previo) mostró una tasa de supervivencia global (SG) a 5 años del 16%, tanto en el CPCNP escamoso como en el no escamoso, en comparación con una tasa histórica del 4% con la terapia citotóxica tradicional. De manera similar, la tasa de SG a 5 años para el pembrolizumab se informó recientemente como 15,6% (previamente tratada) y 23,2% en el ensayo Keynote 001 (Tabla I).

TABLA I

<i>Characteristics</i>		<i>Outcomes and exceptional responders</i>
<i>Clinical trials (5 yr data)</i>		
Phase 1 (CA 209-003)		
Nivolumab 2nd line;	129 patients Median follow-up: 58 m	Median OS 9.9 m 5-year OS 16% (43% for PDL-1 ≥ 50%) <i>For 5-year survivors:</i> 14/16 current or former smokers, 10/16 had received prior RT, 12/16 no further tx after stopping Nivo and without PD in 7, ≥ 50% in 5, < 1% in 3 pts
Phase Ib (Keynote 001)		
Pembrolizumab 1st line or later;	101 tx naïve 449 previously treated Median follow-up: 60.6 m	<i>Treatment naïve:</i> Median DOR 16.8 m; CR 3% (3 patients) Median OS 22.3 m 5-year OS 23.2% <i>Previously treated:</i> Median DOR 38.9 m; CR 1.1% (5 patients) Median OS 10.5 m 5-year OS 15.6%
<i>Clinical trials (3 yr data)</i>		
Phase III (CheckMate 017, 057)		
Nivolumab vs. Doc 2nd line;	854 patients Median follow-up: 40.3 m	Median DOR 23.8 m CR 6% for those alive at 3 years 3-year OS: 17% (vs. 8% Doc), 8% (vs. 2%) for patients with liver metastases

(Continúa en página siguiente)

TABLA I (Cont.)

<i>Characteristics</i>		<i>Outcomes and exceptional responders</i>
<i>Clinical trials (5 yr data)</i>		
Phase III (Keynote 010)		
Pembrolizumab vs. Doc 2nd line or later;	1033 patients Median follow-up: 42.6 m	Median OS 16.9 m (vs. 8.2 m Doc) 3-year OS: 35% (vs. 13% Doc) Median OS 11.8 m (vs. 8.4 m Doc) 3-year OS: 23% (vs. 11% Doc)
Phase II (POPLAR)		
Atezolizumab vs. Doc 2nd line;	287 patients Minimum 3-year follow-up	Median DOR: 22.3 m (vs. 7.2 m docetaxel) 3-year OS: ITT 16.6% (vs. 10% docetaxel) IHC TC3 or IC3 37.5% (vs. 14.9%) IHC TC 2/3 or IC 2/3 21.2% (vs. 9.9%)

OS: overall survival; m: months; tx: treatment; DOR: duration of response; CR: complete response; PD: progressive disease; ITT: intention to treat; Nivo: nivolumab; doc: docetaxel; LN: lymph node; ca: carcinoma; NSCLC: non-small-cell lung cancer; RT: radiotherapy; SBRT: stereotactic body radiation therapy; IHC: immunohistochemistry; TC: tumor cells; IC: tumor-infiltrating immune cells; Mut/Mb: mutations per megabase; PDL-1: programmed death ligand-1.

Estrategias para el tratamiento del paciente con CPNM de 2.^a línea a 1.^a línea

VIRGINIA CALVO DE JUAN

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda, Madrid

La primera evidencia científica del impacto favorable en supervivencia de los inhibidores de los puntos del control inmune (IPCI) en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) se objetivó en pacientes con enfermedad avanzada/metastásica que ya habían fracasado previamente a un tratamiento de quimioterapia (QT) sistémica paliativa de primera línea basada en un doblete de platino.

Existen 4 grandes ensayos clínicos aleatorizados que comparan inmunoterapia con IPCI con QT estándar de segunda línea, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas. Los estudios que comparan nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas con docetaxel son el CheckMate-017 (1) en pacientes con CPNCP escamoso y el CheckMate-057 (2) en pacientes con CPNCP no escamoso; el KEYNOTE-010 (3) comparaba pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg IV cada 2 semanas con docetaxel y el OAK (4), atezolizumab 1200 mg IV cada 3 semanas. En todos estos estudios, la mediana de supervivencia rondaba los 12 meses frente a los 9 meses obtenidos clásicamente con docetaxel, con un perfil de toxicidad más favorable para la inmunoterapia que para la quimioterapia. Actualmente, estos 3 IPCI están aprobados por las distintas agencias reguladoras y representan el estándar de tratamiento sistémico en segunda línea en CPNCP.

En los últimos años, la inmunoterapia ha pasado de ser un tratamiento de segunda línea a ser un tratamiento de primera línea, en monoterapia y en combinación con quimioterapia.

En monoterapia, pembrolizumab se considera, hoy en día, el tratamiento estándar para pacientes con CPNCP con histología escamosa o no escamosa con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (*tumor proportion score* [TPS] $\geq 50\%$ de las células tumorales). Esta indicación se basa en los resultados del ensayo clínico KEYNOTE-024 (5), en el que se incluyeron 305 pacientes con CPNCP avanzado con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$). Se aleatorizaron 1:1 a recibir pembrolizumab 200 mg

IV cada 3 semanas (hasta 2 años de tratamiento) o QT basada en platino. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), y los objetivos secundarios fueron supervivencia global (SG), tasa de respuestas objetivas (TRO) y seguridad. Para todos ellos, los resultados fueron favorables para el brazo de pembrolizumab. En un análisis actualizado de supervivencia (6), la mediana de SG para pembrolizumab fue de 30 meses (IC 95%, 18,3 meses a no alcanzada) frente a los 14,2 meses (IC 95%, 9,8 a 19,0 meses) obtenidos con la QT, (HR, 0,63; IC 95%, 0,47 a 0,86).

Sin embargo, nivolumab no demostró ser superior a la quimioterapia en primera línea en el estudio CheckMate-026. Este fue un ensayo clínico de fase III para pacientes con CPNCP de estadio IV o recurrente, y con un nivel de expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ (7). En este estudio se incluyeron 541 pacientes, que se aleatorizaron a recibir nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas frente a quimioterapia basada en platino según histología (máximo 6 ciclos). El objetivo primario fue SLP entre los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$. En este grupo, la mediana de SLP y SG fueron menores con nivolumab que con la quimioterapia.

Respecto a atezolizumab, recientemente han sido presentados los resultados del estudio IMpower110 en el congreso de la European Society for Medical Oncology (ESMO). Este estudio comparaba atezolizumab frente a doblete de platino en primera línea de tratamiento en pacientes con PD-L1 seleccionado (8). La mediana de SG fue de 20,2 meses para el grupo de pacientes tratados con atezolizumab y de 13,1 meses para el grupo de pacientes tratados con doblete de platino (HR 0,59; IC 95%, 0,4-0,89). Atezolizumab representa una opción prometedora de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNCP con alta expresión de PD-L1.

Recientemente se han publicado los resultados de los diferentes ensayos clínicos que han demostrado el benefi-

cio de asociar quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con CPNCP avanzado o metastásico. En histología no escamosa, hay 4 estudios que han demostrado mejoría en la SG con la adición de IT con agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1 a la QT habitual: KEYNOTE-189 (9), IMpower 150 (10), IMpower 130 (11), e IMpower 132 (12). En histología escamosa, existen 2 estudios: KEYNOTE-407 (13) y el IMpower 131 (14).

En España, pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, en la indicación de tratamiento de primera línea del CPNCP no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones de EGFR o traslocaciones de ALK, ha sido financiado únicamente en pacientes con expresión PD-L1 < 50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;37:123-35.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
6. Reck M, Rodríguez-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.
7. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-26.
8. Spigel DR, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: interim OS analysis of phase III study of Atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as 1L treatment in PD-L1-selected NSCLC. LBA78. ESMO 2019.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
10. 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.
11. Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. LBA53. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomized phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 8):mdy424.065.
12. Mountzios G, Calles A, Addeo A. Atezolizumab treatment of nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:1187-8.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
14. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Mpower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.18):LBA9000.

Diagnóstico y tratamiento en CPCNP BRAF+: ¿cómo podemos avanzar y qué podemos ofrecer a nuestros pacientes?

ANTONIO CALLES

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

La identificación de alteraciones oncogénicas susceptibles de ser tratadas con terapias dirigidas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón ha transformado el pronóstico y el manejo de esta enfermedad. Ejemplos ampliamente conocidos en CPCNP incluyen las mutaciones de EGFR y las translocaciones de ALK. Una de las mutaciones más prometedoras en el momento actual para el desarrollo de terapias dirigidas en CPCNM es la mutación en BRAF.

El protooncogén BRAF, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q34), codifica una proteína serina/treonina quinasa que resulta clave en la vía de señalización MAPK-ERK. Existen muchos tipos de mutaciones en BRAF, que se agrupan en 3 clases diferentes: activadoras de quinasa (clase I), actividad quinasa reducida (clase II) e inactivadoras de quinasa (clase III). En último término, las mutaciones en BRAF consiguen una activación de la vía de las MAPK quinasa que promueve la proliferación celular y su supervivencia. Las mutaciones en BRAF V600E son un tipo de mutaciones activadoras de monómero (clase I), susceptibles de inhibición directa de su actividad quinasa. Las mutaciones activadoras no-V600E (clase I) hasta la fecha no tienen inhibidores específicos. Las mutaciones de BRAF de tipo II y III forman dímeros o heterodímeros, susceptibles de inhibición indirecta mediada por c-RAF, MEK o ERK 1/2.

Las mutaciones de BRAF se han descrito en diferentes entidades tumorales, tanto en tumores sólidos como hematológicos, incluyendo melanoma, cáncer de tiroides y cáncer colorrectal, entre otros. La inhibición directa de la proteína BRAF mutada usando inhibidores orales de BRAF o junto a la inhibición *downstream* de MAPK mediante inhibidores orales de MEK ha mejorado la supervivencia de los pacientes con melanoma BRAF mutado y es el estándar de tratamiento para esta enfermedad en el momento actual.

Las mutaciones de BRAF se han descrito en un 4-5% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón. La mu-

tación BRAF V600E representa aproximadamente un 50% de los casos de mutación BRAF en cáncer de pulmón no microcítico, lo que corresponde a una incidencia total del 1-2%. No existen características clínicas ni patológicas que permitan sugerir la presencia de mutación BRAF en pacientes con cáncer de pulmón. La edad media de presentación está alrededor de los 65 años. Es ligeramente más frecuente en mujeres (50-60% de los casos). Hasta un 20-30% de los pacientes con mutaciones BRAF son no fumadores y en el 95% de los casos presentan una histología de adenocarcinoma. Si bien los pacientes con cáncer de pulmón con mutación en BRAF V600E tienen características histológicas sugerentes de tumores agresivos (mayor frecuencia de adenocarcinoma con patrón micropapilar), se han descrito estas mutaciones en otros subtipos histológicos de adenocarcinoma, por lo que no debe limitarse su determinación al subtipo histológico. Actualmente, las guías de práctica clínica incorporan la recomendación de realizar la determinación de BRAF en todos los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado, independientemente de sus características clínicas. Las mutaciones de BRAF también pueden detectarse en biopsia líquida en sangre.

Los pacientes con cáncer de pulmón y mutaciones en BRAF V600E tienen una peor supervivencia y responden peor a la quimioterapia basada en platino. Aunque el 45% de los tumores CPCNP y mutación BRAF tienen niveles altos de expresión de PD-L1, solo un 10% asocian una alta carga mutacional. El papel de la inmunoterapia en pacientes con mutaciones en BRAF no está definido. Se han descrito respuestas pobres a los inhibidores del punto de control inmunológico, incluyendo tumores con alta expresión de PD-L1.

Los fármacos inhibidores orales de BRAF (vemurafenib y dabrafenib) en monoterapia o en combinación con inhibidores de MEK (trametinib) han mostrado actividad clínica en pacientes con CPCNP con mutación BRAF V600E.

En un estudio retrospectivo europeo en la cohorte EU-RAF, se analizaron 35 pacientes con CPCNP y mutación BRAF, que fueron tratados con inhibidores de BRAF (vemurafenib, n = 29; dabrafenib, n = 9; sorafenib, n = 1). La supervivencia global en una primera línea con inhibidores de BRAF fue de 25,3 meses para pacientes con mutación BRAF V600E y 11,8 meses para pacientes con mutación BRAF no-V600E. La tasa de respuesta para los inhibidores de BRAF fue del 53%.

Vemurafenib ha demostrado actividad clínica en cáncer de pulmón BRAF mutado V600E (Tabla I).

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de dabrafenib con o sin trametinib en pacientes con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E en un estudio de fase II, prospectivo y multicéntrico. Dabrafenib mostró eficacia en pacientes previamente tratados (n = 78) y en primera línea (n = 6), con una mediana de PFS de 5,5 meses, una mediana de OS de 12,7 meses y una tasa de respuesta del 33%. En otra cohorte del estudio, se analizó la combinación de dabrafenib y trametinib en pacientes previamente tratados (n = 57), con una tasa de respuestas del 63,2%, una mediana de PFS de 9,7 meses y una mediana de supervivencia global de 18,2 meses. En la última cohorte del estudio, se evaluó esta misma combinación de dabrafenib y trametinib en primera línea de tratamiento (n = 36), con una tasa de respuestas del 64%, una mediana de PFS de 10,9 meses y una mediana de supervivencia global de 24,6 meses. Las toxicidades más frecuentemente reportadas de la combinación incluyeron pirexia, náuseas, vómitos, diarrea, astenia y anorexia. En base a este estudio, la combinación de dabrafenib y trametinib ha obtenido la aprobación de la FDA y de la EMA para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado y mutación BRAF V600E.

En conclusión, los datos clínicos disponibles confirman la actividad de la terapia dirigida en pacientes con CPCNP y mutación BRAF. Son necesarios más estudios para evaluar el papel de las combinaciones con nuevos inhibidores de RAF y MEK, combinaciones con inmunoterapia y los mecanismos de resistencia a terapias dirigidas de BRAF.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer* 2013;19:4532-40.
2. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-7.
3. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *New Engl J Med* 2015;373:726-36.
4. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & Translational Oncology* 2019;21:3-17.
5. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):984-93.
6. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600E-positive advanced non-small cell lung cancer: a single arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5):642-50.
7. 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:iv192-iv237.
8. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307-16.
9. Subbiah V, Gervais R, Riely G, et al. Efficacy of Vemurafenib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With BRAF V600 Mutation: An Open-Label, Single-Arm Cohort of the Histology-Independent VE-BASKET Study. *JCO Precision Oncology* 2019:1-9.

TABLA I

VARIABLES CLÍNICAS BASALES ASOCIADAS A LARGAS RESPUESTAS CON SUNITINIB EN DIFERENTES ESTUDIOS

<i>Variables clínicas basales</i>	<i>Estudio de Molina AM (2) (SLP ≥ 18 meses)</i>	<i>Estudio de Tannir N (4) (SLP > 18 meses)</i>	<i>Estudio de Puente J (6) (SULONG) (SLP ≥ 22 meses)</i>
Escala ECOG	X	< 2	0
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento	X	> 1 año	> 2 años
Histología	X	Células claras	X
Localización metastásica	No hueso o pulmón	No hígado	No pulmón, cerebrales, hepáticas
Hemoglobina	X	> LIN	> LIN
Plaquetas	X	≤ LSN	≤ LSN
Niveles de LDH	X	≤ 1,5 LSN	≤ LSN
Nefrectomía previa	X	Sí	Sí
Índice neutrófilos/linfocitos	X	Bajo	X
Grupo de riesgo del MSKCC/Heng risk factors	Favorable	Favorable	Favorable

X: no asociación. LIN: límite inferior de la normalidad. LSN: límite superior de la normalidad. LDH: lactado deshidrogenasa. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Manejo real del paciente con cáncer de pulmón no microcítico ALK+

ERNEST NADAL

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

El reordenamiento del gen *ALK* se identificó inicialmente en linfoma anaplásico de célula grande, y desde que en 2007 se describió la fusión del gen *ALK* en un paciente con un adenocarcinoma pulmonar (1), ha habido avances muy significativos en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) *ALK* positivos (*ALK*+).

En 2007 se evidenció la capacidad oncogénica de esta fusión génica, que consistía en una inversión paracéntrica del brazo corto del cromosoma 2 en la que se fusionaba el intrón 20 de *ALK* (2p23) con el intrón 13 de *EML4* (2p21). Aunque *EML4* es la pareja de fusión en el 80% de los casos, existen otras parejas de fusión con el gen *ALK* (*KIF5B*, *TFG*, *KLC1*, *HIP1*, *TPR*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *BCL11A*, *PRKARIA* o *BIRC6*). Por otra parte, existen diferentes variantes de la fusión *EML4-ALK*, ya que el gen *EML4* puede truncarse en diferentes posiciones, conservándose el dominio catalítico de la tirosina quinasa de *ALK* (Fig. 1).

La variante 1, *EML4(13)-ALK(20)*, es la más habitual (33%), mientras que la variante 3, *EML4(6)-ALK(20)*, y la variante 2, *EML4(20)-ALK(20)*, se detectan en un 29% y 10% de los tumores *ALK*+, respectivamente.

El reordenamiento de *ALK* está presente en aproximadamente un 3-5% de los pacientes con CPNM avanzado y se asocia a histología de adenocarcinoma pulmonar y a una edad de presentación joven sin historia de exposición al tabaco. De acuerdo con las guías clínicas de diagnóstico molecular en CPNM, se recomienda determinar el estatus de *ALK* en todos los carcinomas no escamosos y en los carcinomas escamosos de pacientes no fumadores o menores de 51 años (2). Aunque inicialmente la hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH) era la técnica de referencia, actualmente se considera que la inmunohistoquímica es una técnica equivalente cuando muestra un marcaje citoplasmático granular intenso. La secuenciación masiva (NGS) también permite la identificación de múltiples alteraciones genómicas poco frecuentes, in-

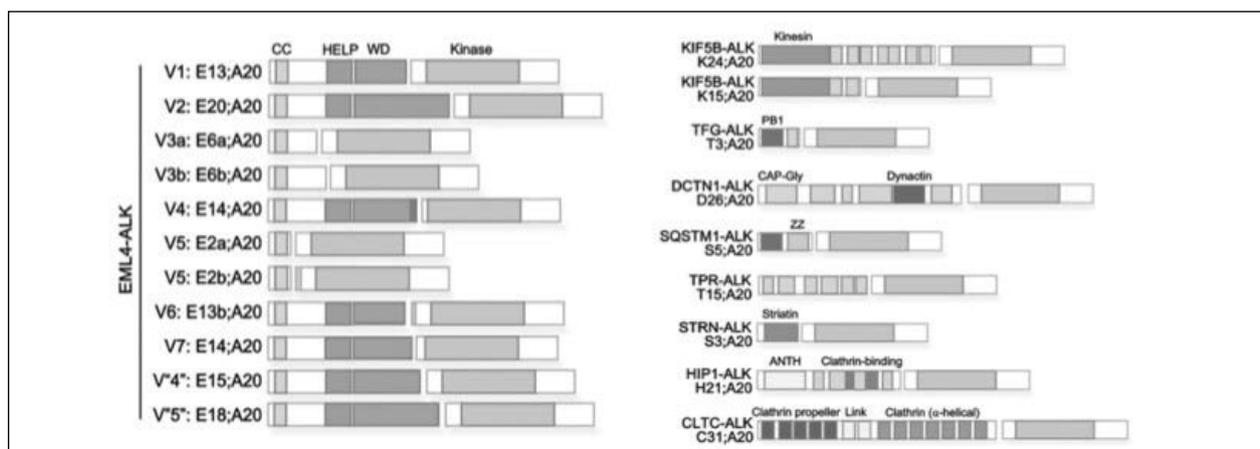


Fig. 1. Representación esquemática de diferentes parejas de fusión con el gen *ALK* y de variantes del reordenamiento *EML4-ALK*.

cluyendo la translocación de *ALK* de forma simultánea, y está incorporándose progresivamente a la práctica clínica. Los tumores *ALK*+ suelen tener pocas alteraciones genómicas concurrentes y las mutaciones de *TP53* son un factor pronóstico independiente.

Crizotinib (inhibidor tirosina quinasa de *ALK*, *ROS1* y *MET*) fue la primera terapia dirigida que demostró actividad antitumoral en pacientes con CPNM avanzado *ALK*+. El ensayo de fase III PROFILE 1014 que comparó crizotinib con platino-pemetrexed (sin pemetrexed de mantenimiento) como tratamiento de 1.ª línea en CPNM *ALK*+ demostró una mayor eficacia de crizotinib respecto a la quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta (3). En este estudio hubo un elevado cruzamiento, ya que un 84% de los pacientes del brazo de quimioterapia recibió crizotinib a la progresión y no se observaron diferencias en supervivencia global (SG). La probabilidad de SG a 4 años fue del 56,6% en los pacientes que recibieron crizotinib de entrada respecto al 49,1% del grupo control. En el programa de uso expandido de crizotinib en Francia (CLINALK), los pacientes tratados con crizotinib que recibieron posteriormente quimioterapia alcanzaron una mediana de SG de 28,2 meses, mientras que aquellos que recibieron crizotinib seguido de inhibidores de *ALK* (*ALKi*) de nueva generación presentaron una SG de 89,6 meses (4).

Todos los pacientes tratados con crizotinib progresarán al tratamiento y con frecuencia a nivel del sistema nervioso central (SNC). En este contexto clínico, disponemos de tres inhibidores de segunda generación (ceritinib, alectinib y brigatinib) que han demostrado eficacia tanto a nivel sistémico como a nivel del SNC (Tabla I). Los mecanismos de resistencia a los *ALKi* consisten en la adquisición de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de *ALK*, la amplificación génica de *ALK* o la activación de otras vías de señalización (5). Estas mutaciones secundarias en *ALK* pueden generar resistencia a determinados

ALKi y están realizándose estudios clínicos (NCI-NRG *ALK* Protocol; MATCH-R) en los que la variante mutacional definirá el tipo de tratamiento que reciben los pacientes. No disponemos de estudios que comparen directamente *ALKi* de 2.ª generación tras progresión a crizotinib, pero actualmente está en marcha un ensayo de fase III (ALTA-3) que compara brigatinib con alectinib tras progresión a crizotinib y/o quimioterapia previa.

Durante los últimos años, los *ALKi* de 2.ª generación han sido evaluados en pacientes *ALK*+ que no han recibido tratamiento previo en comparación con quimioterapia basada en platino (ceritinib en ASCEND-4) o con crizotinib (alectinib en ALEX o brigatinib en ALTA-1L). Todos los estudios han resultado positivos para su objetivo principal (SLP) y han ampliado las opciones terapéuticas en 1.ª línea (Tabla II).

En el estudio ASCEND-4, ceritinib 750 mg/día fue superior a la quimioterapia basada en platino y pemetrexed con una mediana de SLP de 16,6 meses, y ha sido aprobado como tratamiento de 1.ª línea (6). Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales (diarrea, 85%; vómitos, 66%) y la toxicidad hepática han limitado su utilización en la práctica clínica. En el estudio ASCEND-8 se estudió la administración de ceritinib 450 mg/día con comida, que alcanzó niveles plasmáticos similares a 750 mg/día en ayunas con un mejor perfil de toxicidad, de modo que este podría ser un esquema alternativo a la dosis aprobada de 750 mg/día.

En el estudio ALEX, alectinib 600 mg / 12 horas fue superior a crizotinib como 1.ª línea de tratamiento en pacientes *ALK*+ (7). La mediana de SLP con alectinib medida por el investigador fue de 34,8 meses (25,7 meses según el comité radiológico independiente) frente a 10,9 meses con crizotinib (HR = 0,50). En pacientes con metástasis cerebrales en resonancia basal, la mediana de SLP fue de 27,7 meses con alectinib frente a 7,4 con crizotinib. Alectinib también se asociaba a mayor tiempo hasta progresión en SNC comparado con crizotinib

TABLA I

DATOS DE EFICACIA DE INHIBIDORES DE ALK (*ALKi*) DE 2.ª GENERACIÓN EN PACIENTES *ALK*+ PREVIAMENTE TRATADOS CON CRIZOTINIB Y/O QUIMIOTERAPIA

	<i>Ceritinib</i> Fase I (ASCEND-1)	<i>Ceritinib</i> Fase III (ASCEND-5)	<i>Alectinib</i> Fase II	<i>Alectinib</i> Fase III (ALUR)	<i>Brigatinib</i> Fase 2 (ALTA)
Número de pacientes	163	115	87	72	110*
Mediana SLP (m)	6,9 (5,6-8,7)	5,4 (4,1-6,9)	8,1 (6,2-12,6)	7,1 (6,3-10,8)	15,6 (11,1-NA)
TR global	56%	39,1%	52%	37,5%	53%
TR SNC	36%	35%	57%	54,2%	67%
Duración respuesta (meses)	8,3	6,9	13,5	9,3	13,8

SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta.

*Pacientes del brazo B que recibieron 90 mg/día durante 7 días y después 180 mg/día.

TABLA II

DATOS DE EFICACIA DE INHIBIDORES DE ALK (ALKI) DE 2.^a GENERACIÓN EN PACIENTES ALK+ QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO

	<i>ASCEND-4</i> <i>Ceritinib frente a QT</i> <i>basada en platino</i>	<i>ALEX</i> <i>Alectinib frente a</i> <i>crizotinib</i>	<i>ALTA-1L</i> <i>Brigatinib frente a</i> <i>crizotinib</i>
Número de pacientes	376	303	275
Mediana SLP (m) IRC	16,6 frente a 8,1	25,7 frente a 10,4	24,0 frente a 11,0
HR SLP (IC 95%)	0,55 (0,42-0,73)	0,50 (0,36-0,70)	0,49 (0,35-0,68)
TR global IRC	72,5% frente a 26,7%	82,9% frente a 75,5%	74% frente a 62%
TR SNC	46,3% frente a 21,2%	81% frente a 50%	78% frente a 26%

m: meses; *HR*: hazard ratio; *IRC*: comité revisión independiente; *SLP*: supervivencia libre de progresión; *TR*: tasa de respuesta.

(HR = 0,16; IC 95%, 0,10-0,28) y tuvo un perfil de toxicidad más favorable que crizotinib con una menor tasa de efectos adversos (41% frente a 50%). Los datos de SG no están maduros todavía. Existen dos ensayos en población asiática (J-ALEX y ALESIA) con un diseño análogo que validan estos datos de eficacia y de seguridad. Alectinib ha pasado a ser considerado, por tanto, el tratamiento estándar en 1.^a línea en ALK+.

En el estudio ALTA-1L, brigatinib 180 mg/día (tras 1 semana a 90 mg/día) fue superior a crizotinib como 1.^a línea de tratamiento en pacientes ALK+ (8). La mediana de SLP con brigatinib fue de 24 meses (por comité radiológico independiente) frente a 11 meses con crizotinib (HR = 0,49). En pacientes con metástasis cerebrales, la mediana de SLP no ha sido alcanzada con brigatinib frente a 5,9 meses con crizotinib. La SLP a nivel intracraneal fue más prolongada con brigatinib respecto a crizotinib (HR = 0,31; IC 95%, 0,17-0,56). El perfil de toxicidad de brigatinib fue manejable y la mayoría de efectos adversos de grado 3-4 fueron hallazgos de laboratorio, como aumento de amilasa, lipasa, CPK o transaminasas. Los datos de SG no están maduros todavía. Brigatinib puede considerarse como una nueva opción de tratamiento en 1.^a línea en pacientes ALK+, con un beneficio comparable al observado con alectinib, aunque por el momento no ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento.

Ante este nuevo paradigma en el que alectinib ha pasado a ser el tratamiento de elección en 1.^a línea, los datos sobre la actividad de otros ALKi a la progresión a alectinib son limitados. Se han evaluado ceritinib y alectinib tras fallo a alectinib, pero en este contexto su eficacia es limitada (tasa de respuesta de 17-25% y SLP de 3,7-4,4 meses). Esto puede ser debido a que la progresión de un inhibidor de 2.^a generación se asocia a una mayor frecuencia y un patrón diferente de mutaciones de resistencia en ALK, destacando la mutación *G1202R*, que se asocia a resistencia a otros ALKi de 2.^a generación. En este contexto clínico de progresión a alectinib,

el fármaco con una actividad más prometedora es lorlatinib, un ALKi de 3.^a generación con alta capacidad de penetración en SNC, que ha demostrado ser activo contra la mayoría de mutaciones de resistencia en modelos preclínicos (5). En el ensayo de fase II se incluyeron pacientes ALK+ previamente tratados en 1.^a línea con ALKi de 2.^a generación (cohorte EXP3B) que recibieron lorlatinib y en los que se observó una tasa de respuesta global e intracraneal de 43% y 46%, respectivamente, y una mediana de SLP de 5,5 meses (9). En los pacientes ALK+ previamente tratados y portadores de la mutación *G1202R* (cohortes EXP2-5), se alcanzó una tasa de respuesta del 57%.

Los pacientes ALK+ suelen ser refractarios a la monoterapia con inhibidores de *checkpoint* inmune. En el estudio retrospectivo Immunotarget no se observó ninguna respuesta a inmunoterapia en los 23 pacientes ALK+ incluidos en el estudio. Por otra parte, los estudios que evaluaban la combinación de ALKi con inmunoterapia se cerraron por toxicidad hepática severa. En un análisis exploratorio del ensayo clínico Impower150, en el que se incluyeron algunos pacientes ALK+, se observó que los pacientes con mutación de EGFR (n = 80) y translocación de ALK (n = 34) alcanzaron una SLP más prolongada con carboplatino-taxol-bevacizumab-atezolizumab respecto al brazo control sin atezolizumab (10). Sin embargo, estos datos deben ser valorados con cautela por tratarse de un análisis no planificado en un pequeño subgrupo de pacientes.

Aunque la secuencia óptima de tratamiento para cada paciente no ha sido establecida todavía, podemos concluir que el tratamiento estándar de 1.^a línea en pacientes ALK+ consiste en un ALKi de 2.^a generación seguido de lorlatinib y posterior quimioterapia. El estudio de los mecanismos de resistencia de momento no tiene un claro impacto en el manejo clínico de los pacientes y se requieren más datos prospectivos. En la última década se han conseguido avances muy significativos en esta población altamente seleccionada de pacientes gracias

a la investigación básica y clínica, que seguirá siendo fundamental para continuar ampliando la expectativa y la calidad de vida de los pacientes *ALK+*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6. DOI: 10.1038/nature05945
2. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients with Lung Cancer for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:911-9.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
4. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): A French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017;8(13):21903-17. DOI: 10.18632/oncotarget.15746
5. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6(10):1118-33. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596
6. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X
7. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795
8. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2027-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1810171
9. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1
10. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948

Secuenciación del tratamiento en mutados EGFR

IGNACIO GIL BAZO

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

En nuestro medio, entre un 12 y un 15% de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) presentan en el tumor mutaciones activadoras en el gen *EGFR*, principalmente en los exones 19 y 21. Estas alteraciones genómicas somáticas confieren sensibilidad a los inhibidores de tirosina-quinasa (ITK) de *EGFR*.

Los primeros estudios con ITK de primera y segunda generación (IPASS, EURTAC, Lux-Lung-3, Lux-Lung-6...) demostraron que la administración de estos fármacos en primera línea, comparados con el tratamiento de quimioterapia convencional, lograba alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) hasta los 10-13 meses (1-3), además de presentar un perfil de toxicidad favorable, especialmente en el caso de los inhibidores de primera generación (erlotinib y gefitinib).

En ensayos clínicos posteriores, los ITK de segunda generación (afatinib y dacomitinib) han mostrado modestas mejoras en términos de SLP y supervivencia global (SG) en comparación con ITK de primera generación, a expensas de una peor tolerancia con tasas mayores de toxicidad grado ≥ 3 (4,5).

Osimertinib es el único ITK de tercera generación actualmente en el mercado. Se caracteriza por una elevada actividad tanto frente a las mutaciones de sensibilidad en exones 19 y 21 como a la mutación de resistencia T790M en el exón 20 y por su elevada penetración en el sistema nervioso central (SNC). Actualmente es el tratamiento estándar en pacientes que en la progresión a ITK de primera y segunda generación desarrollan la presencia de la mutación T790M como mecanismo de resistencia (6). Más recientemente, ha sido igualmente aprobado en primera línea tras demostrar de forma significativa una mayor SLP y SG que la obtenida por los ITK de primera generación gefitinib y erlotinib en el estudio FLAURA, alcanzando una mediana de SG de 38,6 meses (7).

Sin embargo, en todos los pacientes los tumores acaban desarrollando resistencias a los ITK y sigue siendo

necesario investigar nuevas opciones terapéuticas en estos enfermos.

Una estrategia que intenta retrasar la aparición de resistencias, y que se ha explorado con éxito, consiste en la combinación de fármacos que incluyen un ITK. Dentro de esta aproximación, la combinación de un ITK y un antiangiogénico ha mostrado su eficacia en este contexto. Por ejemplo, la combinación de erlotinib y bevacizumab demostró una SLP de 16 meses con una HR de 0,54, superior a erlotinib de forma exclusiva y logrando la aprobación de la EMA (8). Más recientemente, el estudio RELAY ha demostrado una SLP sin precedentes de 19,4 meses en la comparación de la combinación de erlotinib y ramucirumab frente a erlotinib y placebo, si bien por el momento no se dispone de resultados maduros de SG (9).

Otra estrategia de combinación testada consiste en la combinación de un ITK con quimioterapia, con resultados de eficacia prometedores, aunque empeorando el perfil de toxicidad (10). Finalmente, aunque los anticuerpos monoclonales frente a PD-1/PD-L1 parecen no beneficiar a este tipo de pacientes, cuando se administran en monoterapia, existen ciertos datos de eficacia de la combinación de quimioterapia con atezolizumab y bevacizumab en pacientes con CNMP y mutaciones de *EGFR*.

Las distintas características de las poblaciones estudiadas y la variabilidad en el diseño de los ensayos impiden la comparación directa entre los distintos estudios.

Conocemos que los mecanismos de resistencia que aparecen en la progresión a los distintos fármacos pueden variar, y estos mecanismos de un paciente a otro, lo que obliga siempre a plantear un nuevo estudio genómico, preferentemente mediante NGS, en el momento de la progresión, que permita explorar cuál debe ser la siguiente línea de tratamiento que mayores opciones tiene de generar una respuesta objetiva.

Teniendo en cuenta que los pacientes con CNMP y mutaciones activadoras de *EGFR* presentan habitualmen-

te una supervivencia prolongada y que disponemos de distintos ITK de primera, segunda y tercera generación, así como la posibilidad de combinar ITK con otros tipos de fármacos, como antiangiogénicos y quimioterapia, existe la posibilidad de emplear de forma secuencial las distintas alternativas buscando un incremento final de la SG y de la calidad de vida de los pacientes. A la hora de establecer una posible secuencia de fármacos, deben tenerse en cuenta factores clínicos dependientes del paciente (ECOG, afectación del SNC, toxicidad a los fármacos previos...), del tumor (tipo de mutación, mutaciones concurrentes, carga de enfermedad, mecanismo de resistencia emergente...) y otros, como la disponibilidad de los fármacos.

Por último, existen nuevos ensayos clínicos en marcha con distintas combinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
3. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141-51.
4. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):270-7.
5. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-66.
6. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629-40.
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50.
8. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1236-44.
9. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al; RELAY Study Investigators. 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(12):1655-69.
10. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al; North-East Japan Study Group. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(2):115-23.

El papel de la biopsia líquida en pacientes ALK

REYES BERNABÉ

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

El manejo de la enfermedad ALK requiere un tratamiento secuencial de terapia dirigida. En cada progresión de la enfermedad deberíamos tener identificado el tipo de resistencia que presenta el tumor, si esta resistencia es o no *on target* y cuál es la probabilidad de respuesta a la siguiente opción de tratamiento.

A través de la biopsia líquida somos capaces de analizar el ADN libre circulante. Esta técnica puede ser complementaria al tejido tumoral tanto al diagnóstico como durante el tratamiento y la progresión tumoral. Del mismo modo, la biopsia líquida podría convertirse en un elemento muy útil en el manejo de nuestros pacientes dada la asequibilidad de la sangre periférica de una forma mínimamente invasiva frente a las biopsias tumorales en la progresión de la enfermedad que llegan a ser, en algunos casos, imposibles de obtener en estos pacientes, como son las progresiones a nivel de SNC o en lugares de difícil acceso.

Hoy por hoy, la NGS debe considerarse la mejor opción diagnóstica para la detección de mutaciones de resistencia dado el amplio rango de variantes descritas y el hecho de que la concordancia entre los resultados de la NGS en biopsia y sangre periférica es en los diferentes artículos aproximadamente del 100%. Además, como ventaja sobreañadida, la utilización de NGS favorece el estudio de otras mutaciones.

Una de las grandes cuestiones acerca de la utilización de la biopsia líquida en la monitorización del tratamiento en los pacientes ALK positivos es la certeza de que la biopsia líquida es un subrogado adecuado y fiable para el análisis de la respuesta al tratamiento y el desarrollo de resistencias, siendo conscientes de que el tratamiento o la secuencia que va a indicarse de tratamiento al paciente va a depender de los hallazgos que ponga de manifiesto esta biopsia líquida.

La aplicación de las tecnologías adecuadas, como el uso de la biopsia líquida en pacientes ALK positivo tanto

al diagnóstico como en el seguimiento de sus tratamientos, va a permitir al oncólogo realizar los cambios de terapia incluso antes de la progresión radiológica, reduciendo, de esta manera, el tiempo que el paciente recibe una terapia ineficaz y seleccionando de acuerdo al tipo de resistencia que se esté produciendo el tratamiento o la secuencia de tratamiento más óptima.

A pesar de que hoy en día no puede establecerse la biopsia líquida como el *gold standar* para el estudio de las resistencias al tratamiento en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico ALK traslocado, debemos tener en cuenta las claras ventajas que nos aportaría:

1. Fácil, rápida y no invasiva.
2. Identificación de varias alteraciones genómicas de forma simultánea.
3. Determinación de la aparición de resistencias moleculares de forma previa a las alteraciones radiológicas.
4. “Suma” de la heterogeneidad tumoral.
5. Más económica respecto a rebiopsia de tejido.
6. Otras posibilidades:
 - Monitorización de la respuesta en tiempo real.
 - Estudio de la enfermedad mínima residual.

Sin embargo, la utilidad de la biopsia líquida en estos pacientes todavía no ha sido validada a gran escala, pero ya se han publicado pequeñas cohortes de pacientes, como las reportadas por Dagogo-Jack, *et al.*, en las que en dos estudios diferentes con cohortes de 102 pacientes y 22 pacientes, respectivamente, se evalúa la detección de fusiones de ALK en biopsia líquida como técnicamente viable, y en el 2.º estudio más pequeño (de 22 pacientes) se evalúa la biopsia líquida a lo largo de todo el proceso del tratamiento de los pacientes, siendo capaz de identificar en un 86% de ellos mutaciones de resistencia al tratamiento (Figs. 1 y 2).

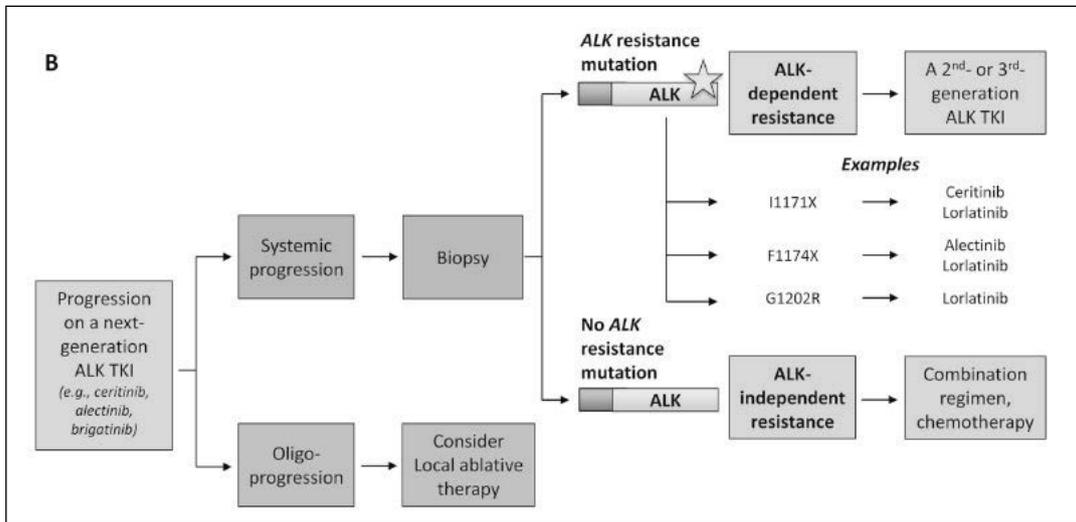


Fig. 1. Lin, et al. *Cancer Discovery* 2017;7(2):137-55.

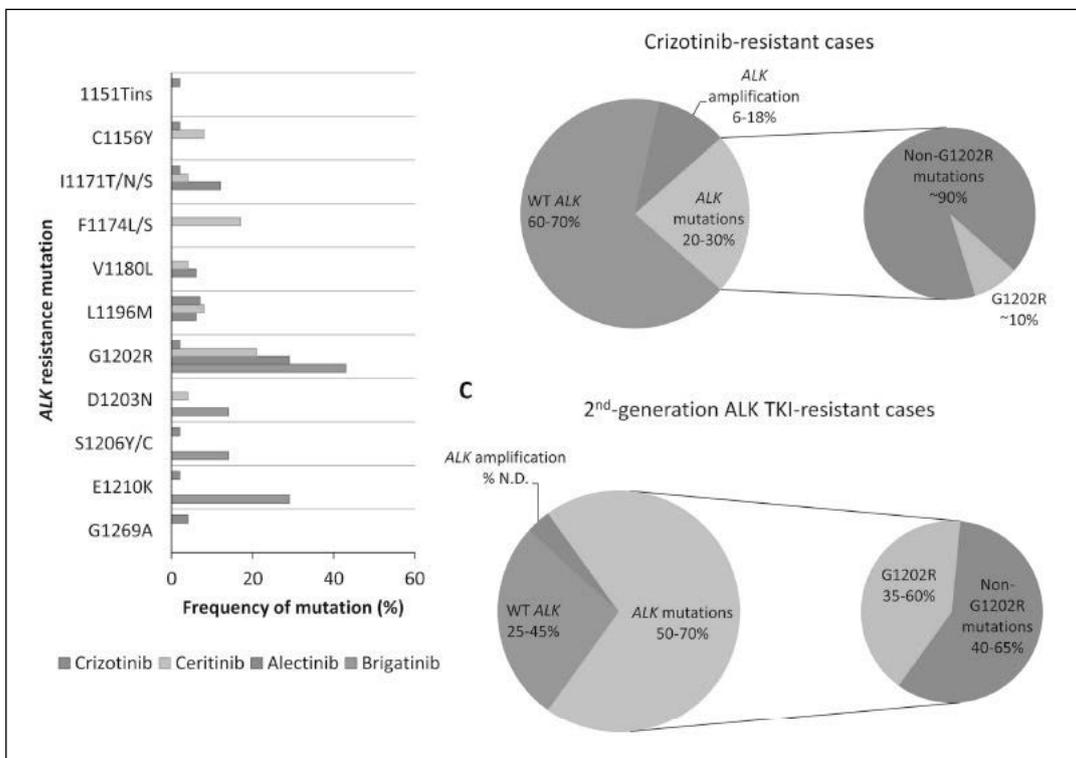


Fig. 2. Mecanismos de resistencia en pacientes CPNM ALK. Lin et al. *Cancer Discovery* 2017;7(2):137-55.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Canale M, Pasini L, Bronte G, et al. Role of liquid biopsy in oncogene-addicted non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(Suppl.3):S265-S79.
- Dagogo-Jack I, Rooney M, Lin JJ, et al. Treatment with Next-Generation ALK Inhibitors Fuels Plasma ALK Mutation Diversity. *Clin Cancer Res* 2019;25(22):6662-70.
- Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, et al. Monitoring Therapeutic Response and Resistance: Analysis of Circulating Tumor DNA in Patients with ALK+ Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(11):1901-11.
- McCoach CE, Blakely CM, Doebele RC, et al. Clinical utility of cell-free DNA for the detection of ALK fusions and genomic mechanisms of ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(12):2758-70.

Enfrentando una enfermedad altamente heterogénea

ANA FERNÁNDEZ MONTES, MIGUEL ÁNGEL NÚÑEZ VIEJO, MIGUEL ÁNGEL ALONSO BERMEJO, LETICIA IGLESIAS REY, NOELIA GARCÍA CID, RENATA CAROLA ÁLVAREZ LLOSA, PAULA SAMPEDRO DOMARCO, LUCÍA RONCERO, SOLEDAD GARCÍA CAMESELLE, DAVID ARIAS RON

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

INTRODUCCIÓN

El pronóstico actual de los pacientes con cáncer de colon metastásico (CCRm) alcanza medianas de supervivencia de 24-36 meses, con un 15% de los casos vivos a los 5 años. El tratamiento estándar en primera línea habitualmente incluye combinaciones de fluoropirimidinas, principalmente 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorín y oxaliplatino o irinotecán, asociados generalmente a un anticuerpo monoclonal con actividad anti-EGFR o antiangiogénica, en función del estado mutacional de RAS (KRAS/NRAS) de la muestra tumoral. Así, estos fármacos se emplean en forma de dobletes o tripletes. Aún se desconoce la secuencia óptima de utilización de estas combinaciones de poliquimioterapia (1-3).

Nos encontramos ante una enfermedad muy heterogénea, desde diferentes puntos de vista. Por un lado, conocemos que estamos ante una enfermedad con diferentes modos de presentación: desde la enfermedad resecable de entrada, la enfermedad potencialmente resecable y la enfermedad irresecable, definidas en los grupos de ESMO. Sabemos que la lateralidad implica diferente pronóstico y respuesta a tratamientos dirigidos. A nivel molecular conocemos diferentes perfiles mutacionales, descritos en diferentes subgrupos moleculares con diferente pronóstico. A nivel genómico conocemos que diferentes mutaciones implican diferentes pronósticos y respuesta al tratamiento. Se encuentra en estudio el papel del microbioma.

MODO DE PRESENTACIÓN

Los grupos de ESMO agruparon pacientes en función de la intención del tratamiento y de las características del tumor y del paciente. Por un lado, se establece una clasificación a nivel de paciente y se divide la diferencia entre pacientes con un adecuado estado funcional (o *fit*)

y entre pacientes con deterioro del estado general (o *unfit*). Queda patente que aquellos pacientes *unfit* en el global de los casos van a ser candidatos a un tratamiento paliativo.

Dentro de los pacientes *fit*, distinguimos dos grupos claramente establecidos. Por un lado, un primer grupo, grupo 1, englobado por dos grupos de pacientes. Por un lado, pacientes con enfermedad potencialmente resecable, cuyo tratamiento tiene como objeto llegar a la resecabilidad de la enfermedad a través de un esquema de quimioterapia de inducción/conversión, buscando esquemas que tengan una mayor tasa de respuestas. Por otro lado, un grupo de pacientes con enfermedad no resecable, pero con características de agresividad, cuyo objetivo es obtener una respuesta temprana de la enfermedad y controlar los síntomas persiguiendo un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global.

Por otro lado, el grupo 2 engloba pacientes asintomáticos, no resecables, en el que el objetivo es retrasar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia (4).

LATERALIDAD

Se trata de un concepto relativamente reciente que define como colon derecho a los tumores comprendidos desde el colon ascendente a transversal y como colon izquierdo aquellos tumores desde el ángulo esplénico hasta recto. Conocemos que, atendiendo al modo de presentación, los tumores de colon derecho presentan una sintomatología más larvada, son más habituales en mujeres y presentan mayor grado histológico, histología mucinosa y afectación peritoneal con más frecuencia.

Desde el punto de vista molecular, sabemos que asocian con mayor frecuencia mutaciones en BRAF e inestabilidad de microsatélites, lo que implica un pronóstico y una estrategia terapéutica diferente. Finalmente, diferentes estudios retrospectivos sugieren que la lateralidad

presenta un papel pronóstico y predictivo. Un análisis combinado de 6 estudios (CRISTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK y 20050181) con 5670 pacientes mostró un impacto en supervivencia para aquellos tumores localizados en colon izquierdo y tratados con anti-EGFR. Los tumores de colon derecho se asociaron a peor pronóstico (5,6).

PERFILES MOLECULARES

Diferentes grupos de investigadores independientes han empleado la expresión génica para identificar distintos subtipos moleculares dentro del ámbito del CCR. La clasificación más aceptada es la que se expone a continuación. Debido a la pobre correlación génica y la heterogeneidad observada entre los distintos investigadores en los trabajos reportados por los diferentes grupos de investigación, los miembros del Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) combinaron los diferentes perfiles genómicos para intentar generar un consenso de subtipos moleculares (CMS) en pacientes con CCR. Para ello, utilizaron datos de más de 4000 enfermos y establecieron 4 subgrupos, recogidos en la tabla I.

El primero de ellos, CMS1 o subtipo inmune, representado aproximadamente por el 14% de los pacientes, incluye un predominio de mujeres de edad avanzada con tumores con alta tasa de mutaciones, habitualmente asociadas a la existencia de una inestabilidad de microsátélites (MSI). Además, estos casos presentan con mayor frecuencia mutaciones de BRAF y un gran infiltrado inmune en el estroma tumoral. Este subgrupo es más frecuente en tumores originados a nivel del colon derecho.

El segundo grupo, CMS2 o subtipo canónico o epitelial, comprende el mayor porcentaje, con un 37% de los pacientes. Sus principales características son la exis-

tencia de inestabilidad cromosómica (SCNA), intensa activación de la vía Wnt/MYC, mutación TP53 y amplificación/sobreexpresión de EGFR. Este grupo de tumores se asocia con una mayor supervivencia global y suele localizarse predominantemente en el colon izquierdo.

De los tumores incluidos en el CMS3 o subtipo metabólico, alrededor del 13% se asocian con un pronóstico intermedio, baja tasa de SCNA, activación moderada de la vía Wnt/MYC y mutaciones en la vía KRAS y PI3K con alta frecuencia, además de una sobreexpresión de IGF2BP2, que indica una desregulación de ciertas vías metabólicas intracelulares.

Por último, el 23% de los tumores analizados se clasifican dentro del CMS4 o subtipo mesenquimal. Estos tienen heterogeneidad en cuanto a la presencia de MSI e SCNA, activación de TGF- β y NOTCH3 y sobreexpresión de VEGFR2. Son pacientes generalmente diagnosticados a edades más precoces y sus datos de supervivencia son habitualmente peores que los del resto de los subgrupos.

Hay que resaltar también que, en este trabajo, aproximadamente un 13% de los tumores quedó finalmente sin poder clasificarse por una ausencia de características comunes con los grupos previamente descritos. Se postula como una potencial justificación para este hecho que estos casos probablemente representen un fenotipo de transición o de heterogeneidad intratumoral.

CONCLUSIONES

Estamos ante una enfermedad heterogénea desde el punto de vista de su presentación, localización, intención del tratamiento y perfil molecular, lo que obliga a integrar todos esos conceptos para diseñar la mejor estrategia terapéutica para cada paciente en cada caso.

TABLA I

CONSENSO DE SUBTIPOS MOLECULARES EN CCR (4)

	<i>CMS 1 MSI Inmune</i>	<i>CMS 2 Canónico o epitelial</i>	<i>CMS 3 Metabólico</i>	<i>CMS4 Mesenquimal</i>
Incidencia	14%	37%	13%	23%
Marcadores Fenotípicos	MSI, CIMP alto, hipermutación	SCNA alto	Combinación estatus MSI, SCNA bajo, CIMP bajo	SCNA alto
Marcadores Genéticos	BRAF mutado		Mutaciones KRAS	
Alteraciones Características	Infiltración y activación inmune	Activación Wnt y MYC	Desregulación metabólica	Infiltración estromal, activación FGF- β , angiogénesis
Pronóstico	Peor supervivencia global tras la recaída			Peor supervivencia libre de recaída y supervivencia global

MSI: inestabilidad de microsátélites; CIMP: hipermetilación; SCNA: inestabilidad cromosómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9
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 tumor dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8
3. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, 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
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
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* 2017;28:1713-29.
6. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine* 2015;21:1350-6.

Marcando la diferencia en primera línea de cáncer colorrectal RAS WT

MARÍA JOSÉ SAFONT AGUILERA, MIREIA GIL RAGA, MÍRIAM LOBO

Consortio Hospital General Universitario de Valencia. CIBERONC. Valencia

El cáncer colorrectal (CCR) continúa siendo un problema de salud pública de primera magnitud. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta enfermedad metastásica al diagnóstico y una proporción significativa de los tratados con intención curativa experimentarán una recurrencia de la enfermedad.

Pese a la importante mejoría del pronóstico en las últimas dos décadas, el CCR metastásico (CCRM) se considera incurable en la mayoría de los casos, con una mediana de supervivencia global (SG) superior a los 30 meses. Los principales factores que han contribuido a este incremento de la supervivencia son: la detección más temprana de la enfermedad metastásica, la mejoría en la eficacia de los tratamientos sistémicos, el aumento del número de pacientes que se benefician del tratamiento local de la metástasis y la implementación de los tratamientos de soporte en la estrategia terapéutica (1).

El tratamiento de primera línea del CCRM RAS nativo incluye un régimen de quimioterapia basado en fluoropirimidinas, combinado con oxaliplatino o irinotecán asociado a terapias biológicas dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o frente al receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGF). A pesar de los avances logrados en los últimos años, los ensayos aleatorizados que compararon ambas estrategias en primera línea de tratamiento de CCRM RAS nativo no han demostrado claramente la superioridad de una combinación frente a la otra en la primera línea de tratamiento. Recientemente ha cobrado importancia no solo como factor pronóstico, sino como predictivo de respuesta al tratamiento la localización del tumor primario (2). Un metaanálisis de 13 ensayos aleatorizados en primera línea establece un valor pronóstico negativo para los tumores localizados en el lado derecho respecto a los tumores originados en el colon izquierdo. También observa una mayor eficacia significativa (SG, SLP y tasa de respuesta) para los pa-

cientes con tumores izquierdos RAS nativo tratados con inhibidores de EGFR. En los tumores derechos no está clara la mejor opción de tratamiento. La combinación de quimioterapia y bevacizumab presenta mayor SLP y SG, aunque los pacientes tratados con inhibidores de EGFR presentan tasas de respuestas más elevadas (3). Pese a que el fin último del tratamiento es el aumento de la SG, existen circunstancias en las que necesitamos obtener una alta tasa de respuesta, principalmente tumores con amplia carga tumoral o de comportamiento más agresivo y pacientes con buen estado general en los que el objetivo sea el rescate quirúrgico, dada la correlación entre TR y la probabilidad de rescate quirúrgico con intención radical. Otra alternativa en los pacientes en los que el objetivo es la conversión o la respuesta precoz, cuya evidencia científica ha aumentado notablemente en los últimos años, es la utilización de esquemas de quimioterapia más intensivos (tripletes), con o sin tratamientos biológicos asociados (4,5).

El manejo multidisciplinar de los pacientes con CCRM es prioritario para optimizar el tratamiento y mejorar la supervivencia de estos pacientes. El análisis conjunto del estado general y de las comorbilidades del paciente, las características biológicas del tumor y el objetivo de tratamiento es imprescindible para establecer la estrategia terapéutica inicial más adecuada en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
2. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type

- pe metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-29.
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
 5. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(35):3401-11.

Tratamiento de segunda línea con antiangiogénicos

M.^a AUXILIADORA GÓMEZ ESPAÑA

UGC Oncología Médica. IMIBIC. CIBERONC. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El porcentaje de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) candidatos a segunda línea de tratamiento tras el fracaso a una primera línea es elevado, según datos de estudios observacionales: se encuentra por encima del 80%.

La elección de la segunda línea de tratamiento depende de ECOG, edad, biomarcadores, carga tumoral, línea de tratamiento previa utilizada y de su tolerancia.

Existen 3 fármacos antiangiogénicos que han demostrado actividad en combinación con quimioterapia en segunda línea de tratamiento en CCRm.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente al factor soluble VEGF-A, y el primer anticuerpo monoclonal que demostró actividad en CCRm asociado a quimioterapia en 2004.

El estudio de Giantonio y cols. en segunda línea, con la adicción de bevacizumab a FOLFOX tras progresión de esquemas basados en irinotecán, demostró aumento de la supervivencia global (SG) de forma significativa frente a FOLFOX (12,9 frente a 10,8 meses; HR = 0,75, $p = 0,0011$). También se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) a favor del brazo combinado, de 7,3 frente a 4,7 meses (HR = 0,61, $p < 0,001$) (1).

Otras de las opciones exploradas en el estudio TML 18147 ha sido el mantenimiento de bevacizumab tras la progresión a una primera línea de tratamiento con FOLFOX o FOLFIRI + bevacizumab, modificando el esquema de quimioterapia a la opción que no habían recibido y aleatorizando a los pacientes a mantener o suspender bevacizumab. En este estudio se excluyeron aquellos pacientes que progresaron en menos de 3 meses o que no recibieron, al menos, 3 meses de tratamiento. Tanto la mediana de SLP (5,7 frente a 4,1 meses, HR = 0,68; IC 95%: 0,59-0,78, $p < 0,0001$) como la de SG (11,2 frente a 9,8 meses, HR = 0,81; IC 95%: 0,69-0,94, $p = 0,0062$) fueron favorables para el mantenimiento de bevacizumab, sin encontrar

diferencias en la tasa de respuestas (5% frente a 4%). En el análisis por subgrupos no se observaron diferencias (2). El estatus de KRAS se realizó en un análisis ulterior en el que se incluyó el 75% de los pacientes del estudio. Se observó un beneficio en la SLP independientemente del estado de KRAS. La SG era superior en aquellos KRAS wt con el mantenimiento de bevacizumab 15,4 frente a 11,1 meses (HR = 0,69; IC 95%: 0,53-0,9, $p = 0,0052$) (3).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio PRODIGE-18, fase II aleatorizado, que compara el mantenimiento de bevacizumab o cambio a cetuximab + quimioterapia tras una primera línea de quimioterapia + bevacizumab en pacientes KRAS wt, en el que existe un beneficio, aunque no significativo, a favor del mantenimiento de bevacizumab frente a cetuximab tras la progresión a primera línea con *crossover* de esquema de quimioterapia. La SLP a los 4 meses (objetivo principal) fue del 80,3% frente al 66,7%, con una SLP de 7,1 frente a 5,6 meses (HR = 0,71; IC 95%: 0,5-1,02, $p = 0,06$). La mediana de SG fue de 15,8 meses en el brazo de mantenimiento de bevacizumab y de 10,4 meses en el brazo con cetuximab (HR = 0,69; IC 95%: 0,46-1,04, $p = 0,08$) (4).

En el estudio de fase II aleatorizado SPIRITT, los pacientes con CCRm KRAS wt, que han progresado a un primera línea basada en oxaliplatino y bevacizumab, son aleatorizados a recibir FOLFIRI + panitumumab o bevacizumab, sin encontrar diferencias significativas en SLP (objetivo principal), que es de 7,7 meses frente a 9,2 meses con bevacizumab (HR = 1,01; IC 95%: 0,68-1,50, $p = 0,97$), ni en SG :18 meses frente a 21,4 meses (HR = 1,06; IC 95%: 0,75-1,49, $p = 0,75$). La tasa de respuestas fue superior en el brazo de panitumumab: 32% frente a 19% (5).

Aflibercept, o VEGF-Trap, es una proteína de fusión recombinante soluble que se une a VEGF-A, VEGF-B, así como al factor de crecimiento plaquetario (PIGF), impidiendo que interaccionen con sus receptores.

En el estudio de fase III VELOUR, los pacientes con CCRm que habían progresado a una primera línea de tratamiento fueron aleatorizados a FOLFIRI ± aflibercept; aproximadamente un 30% de los pacientes habían recibido bevacizumab en la primera línea de tratamiento. El objetivo primario fue SG; la mediana fue superior en el brazo de aflibercept, de 13,5 frente a 12,06 meses (HR = 0,817; IC 95,34%: 0,713-0,937, $p = 0,0032$). También demostró un beneficio en SLP (6,9 frente a 4,67 meses, HR = 0,758; IC 95%: 0,661-0,869, $p < 0,0001$) y en tasa de respuesta: 19,8% frente a 11,1% ($p = 0,0001$) (6). No hubo diferencias entre los subgrupos de pacientes que habían recibido, previamente, bevacizumab frente a los que no. Todos los subgrupos se beneficiaron. En el test de interacción, los pacientes que presentaban únicamente metástasis hepáticas mostraban un mayor beneficio frente a los que presentaban enfermedad extrahepática. En un análisis posterior se analizó el impacto de las mutaciones de KRAS, RAS y BRAF, así como la lateralidad, con beneficio de la adicción de aflibercept. Los test de interacción fueron negativos para el estado de RAS, así como con la localización del tumor primario.

En un estudio posterior se han analizado nueve biomarcadores implicados en angiogénesis, y se encontraron elevaciones más altas de VEGF-A y PIGF en los pacientes que habían recibido bevacizumab previo, lo que pudiera ser la base de la resistencia al mismo. En el grupo de placebo los pacientes con niveles elevados de VEGF-A (> 144 pg/ml) y de PIGF (> 8 pg/ml) al inicio del estudio presentaron menor SG y SLP, mientras que en el grupo aflibercept el beneficio en SG y SLP fue independiente de los niveles basales de VEGF-A o PIGF, lo que apoyaría al uso de aflibercept tras la progresión a bevacizumab (7).

Otros biomarcadores están siendo valorados como los polimorfismos de ECA, AGRT1 o niveles de VEGF-A y ECA (enzima convertidora de angiotensina) con aflibercept en el estudio de fase II en segunda línea del grupo TTD (POLAF). Recientemente se han comunicado los resultados, y se ha observado una mayor SLP (objetivo principal) en aquellos pacientes que presentaban niveles más bajos de VEGF-A en plasma (< 1941 ng/ml), de 9,2 meses frente a 4,2 meses ($p < 0,001$), también con una mayor SG: 18,9 meses frente a 7,6 ($p < 0,001$), sin encontrar diferencias con los niveles de ECA (8).

En estudios preclínicos se ha observado como, después del tratamiento con anti-EGFR, aumentan los niveles de VEGF-A y PIGF, lo que favorecería el tratamiento con antiangiogénico.

Por último, ramucirumab es anticuerpo IgG-1 humano dirigido contra el dominio extracelular del receptor VEGF-2. Su eficacia en CCRm, en segunda línea tras progresión a FOLFOX-bevacizumab, fue valorada en el ensayo de fase III RAISE, donde se demostró que la combinación de FOLFIRI + ramucirumab aumentó de forma significativa la SG (objetivo primario) y la SLP frente a FOLFIRI + placebo, que fue de 13,3 frente a 11,7

meses (HR = 0,844; IC 95%, 0,73-0,976, $p = 0,0219$) y de 5,7 frente a 4,5 meses (HR = 0,793, IC 95%: 0,697-0,903, $p < 0,0005$), respectivamente. Las tasas de respuestas fueron similares en ambos brazos (13,4% frente a 12,5%, $p = 0,63$). El beneficio se produjo en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los KRAS mutados (9). El ensayo incluía un estudio de biomarcadores, y se encontró que, en aquellos pacientes con niveles elevados de VEGF-D, la SG fue superior en el brazo de ramucirumab, con un aumento de 2,4 meses (13,9 frente a 11,5 meses), mientras que los niveles bajos se relacionaron con una reducción en la SG frente al placebo (12,6 meses frente a 13,1 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44. Doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305
2. Bennoua J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
3. Kubicka S, Greil R, André T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML 18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24(9):2343-9. DOI: 10.1093/annonc/mdt231
4. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. The UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):83-90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4465
5. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(2):72-80. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.009
6. 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
7. Van Cutsem E, Paccard C, Chiron M, et al. Impact of prior bevacizumab treatment on VEGF-A and PIGF levels and outcome following second-line aflibercept treatment: Biomarker post hoc analysis of the VELOUR trial. *Clin Cancer Res* 2019. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1985
8. Élez ME, Gómez-España MA, Grávalos C, et al. POLAF study: Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in a phase II trial in patients with metastatic colorectal cancer: results of plasmatic prognostic and predictive markers. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v198-v252. DOI: 10.1093/annonc/mdz246
9. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in Combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5): 499-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0

Optimizando el tratamiento del CCRm tras segunda progresión

NURIA RODRÍGUEZ

Hospital Universitario La Paz, Madrid

En cáncer colorrectal metastásico, más de un 30% de los pacientes llega con un buen estado general (ECOG 0 o 1) a la tercera línea de tratamiento. En esta situación, el objetivo de los tratamientos suele ser el control de la enfermedad y mantener la calidad de vida y el estado funcional del paciente. Para ello, disponemos de varias opciones terapéuticas: el retratamiento (*rechallenge*) con

fármacos de quimioterapia y/o biológicos que el paciente ya ha recibido previamente o administrar nuevos tratamientos, como el quimioterápico tfluridina/tipiracilo o el agente multiquinasa regorafenib.

Las ventajas e inconvenientes de estas tres opciones de tratamiento y la evidencia científica actual serán revisadas en esta ponencia.

¿Debe estandarizarse la detección de BRAF en CCR metastásico?

PILAR GARCÍA ALFONSO

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

La cascada de señalización RAS/RAF/MRK/ERK, también conocida como la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) está implicada en la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la apoptosis celular.

Múltiples señales activan RAS (KRAS, NRAS y HRAS), una familia de GTPases, y estas a su vez activan las quinasas proteicas de la vía RAF (ARAF, BRAF y CRAF). Los sustratos dominantes de las quinasas de RAF son las quinasas MAPK/ERK, MEK1 y MEK2. ERK activa los factores de transcripción, que transcriben los genes implicados en la proliferación celular. La activación de la vía ERK/MAPK conduce a la progresión del ciclo celular, la proliferación, la migración y la invasión de las células malignas.

Las mutaciones en RAS y RAF son los oncogenes más comunes en el cáncer humano. Esto permite a esta vía de señalización convertirse en una diana potencial terapéutica. También conlleva un componente pronóstico, ya que la no regulación de esta vía puede aumentar la agresividad tumoral.

La no regulación de la vía MAPK afecta a un amplio rango de cánceres y ocurre a través de múltiples mecanismos, lo que incluye la expresión anormal o la activación de mutaciones en los receptores y la activación de mutaciones en genes, incluyendo *BRAF*.

BRAF (*v-Raf sarcoma viral oncogene* homólogo B, también llamado protooncogén) es uno de los tres genes codificados por las RAF-quininas. La ubicación más frecuente de las mutaciones en el gen *RAF* es el nucleótido 1796 y el cambio más común en el 90% de las muestras mutadas es el cambio de valina a glutámico en el codón 600 (V600E). Otras variantes son el cambio de lisina, ácido aspártico y arginina. Aproximadamente el 90% de las mutaciones *BRAF* son V600E.

La mutación V600 permite la activación de *BRAF*, independientemente de las señales de activación del receptor. La proteína *BRAF* mutada está activada de forma

constitutiva y puede activar MEK y ERK independientemente de RAS. Además, es resistente a las señales de retroalimentación negativa para contrarrestar la actividad de ERK. La mutación de *BRAF* se encuentra en un amplio espectro de tumores, como son el melanoma (50% de los casos), CCR (5-20%), cáncer de pulmón no células pequeñas y en otros menos habituales, como el cáncer de tiroides (del 30 al 70%), leucemia de células peludas, mieloma múltiple, cáncer seroso de ovario de bajo grado, colangiocarcinomas, cáncer de próstata y tumores de células germinales refractarios. Por otro lado, las mutaciones de activación de *RAF1* son muy raras en el cáncer humano.

A partir de estudios recientes, ha surgido un nuevo sistema de clasificación de las mutaciones *BRAF* basadas en mecanismos bioquímicos y de señalización asociados con estas mutaciones. La clase I afecta al aminoácido V600 y actúa como monómeros activos independientes del RAS, las mutaciones de clase II funcionan como dímeros activos independientes de RAS y las mutaciones de clase III, que a diferencia de los mutantes de clase II, tienen una actividad quinasa basal menor en comparación con *BRAF* WT.

Estas distintas clases de mutaciones *BRAF* predicen la respuesta a las terapias dirigidas y tienen importantes implicaciones para el desarrollo futuro de fármacos.

En el CCR metastásico la mutación de *BRAF* se encuentra en el 7-10% de los pacientes y son mutuamente excluyentes con las mutaciones de RAS. Ocurren con más frecuencia en tumores con inestabilidad microsatélite. La vía carcinogénica neoplásica serrada es un modelo alternativo de patogénesis para estos tumores que posee características morfológicas y moleculares distintas. En esta vía carcinogénica se produce la hipermetilación de las islas CpG de determinados promotores con silenciamiento de la transcripción génica. Los tumores CIMP-H son a menudo poco diferenciados, de histología mucino-

sa o en anillo de sello, con MSI y frecuente mutación de BRAF. Las lesiones precursoras son generalmente los pólipos serrados. Se estima que alrededor del 20% de CRC se desarrolla a través de esta vía. A diferencia de lo que ocurre con el melanoma, las mutaciones de PI3K son relativamente comunes y pueden ocurrir en asociación con mutaciones de BRAF.

Los pacientes con mutación de BRAF tienen un pronóstico marcadamente peor que los BRAF WT y se asocian a un fenotipo particular. Son tumores más prevalentes en mujeres y pacientes mayores de 70 años. Son más frecuentes en colon derecho e histológicamente suelen ser tumores pobremente diferenciados y mucinosos. La distribución metastásica tiene mayor tasa de metástasis peritoneales y ganglionares, con menos enfermedad hepática o pulmonar localizada. En contraste, las mutaciones no-V600 tienen mayor probabilidad de asentar en colon izquierdo y se asocian a mayor supervivencia, excepto para la mutación del codón 601/597, que tiene un comportamiento similar a la mutación V600.

Recientemente, el tratamiento biológico con cetuximab, encorafenib y binimetinib en segunda línea de los pacientes con CCR metastásico BRAF mutado ha demostrado un claro beneficio en la supervivencia global respecto al tratamiento estándar, lo que constituye el mayor avance terapéutico en los últimos años de este tumor.

Con todos los datos descritos se consideran marcadores moleculares imprescindibles en el CCRm la deter-

minación de la mutación extendida de RAS, la mutación BRAFV600E y el estado MSI, que se realiza habitualmente mediante la tinción IHQ para *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*.

La determinación de la mutación de BRAFV600E es obligada por su reconocido valor pronóstico negativo (I-A) y recientemente como marcador predictivo de tratamientos biológicos específicos (cetuximab, encorafenib y binimetinib). Otros marcadores recomendables son la amplificación de HER2 y las fusiones de ALK, ROS1 o NTRAK, ya que, a pesar de su baja incidencia, poseen interés clínico, dada la reciente aprobación de tratamientos específicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Das Thakur M, Stuart DD. Molecular pathways: response and resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1074-80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0103.
2. Dienstmann R, Tabernero J. BRAF as a target for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2011;11(3):285-95.
3. McCarthy AJ, Serra S, Chetty R. Traditional serrated adenoma: an overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6(1):e000317. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000317
4. 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

Optimizando el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: de los análogos de la somatostatina a la terapia con radionúclidos

ALEX TEULÉ

Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet d'Llobregat, Barcelona

Los primeros datos de la literatura sobre la descripción de un posible tumor neuroendocrino datan de 1838, cuando Merling reportó un tumor de apéndice que podría corresponderse a un carcinoide. Pero no fue hasta 1907 cuando Siegfried Oberndorfer reportó 6 casos de tumores neuroendocrinos intestinales y sugirió que dichos tumores tenían un comportamiento especial, más indolente, diferente de los adenocarcinomas, lo que abrió un nuevo territorio para explorar dichas neoplasias. Desde entonces muchos son los avances que se han producido en el territorio de la biología molecular y el tratamiento de estos tumores, principalmente en las dos últimas décadas. A pesar de ello, muchas son las preguntas que a día de hoy quedan por contestar, y todavía el único tratamiento curativo es la cirugía.

Los tumores neuroendocrinos se clasifican en función de su localización anatómica, su grado de diferenciación y su funcionalidad. Aquellos que activamente secretan hormonas causando un síndrome clínico son llamados *funcionantes*, de los que el síndrome carcinoide es el más característico.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos característicamente expresan una elevada densidad de receptores de la somatostatina (donde predomina el SSTR2). Entre las múltiples acciones inhibitorias que presenta la somatostatina, se encuentra la disminución de la motilidad intestinal y la inhibición de secreción de hormonas gastroenteropancreáticas; es útil, por tanto, para el control de la secreción hormonal asociada a tumores funcionantes. Se utilizó por primera vez en infusión continua para el control sintomático en la década de los setenta. Debido a su corta vida media (1-2 minutos), en la década de los ochenta se crearon los primeros análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide) con una vida media más larga, lo que permitió su administración 3 veces al día; posteriormente, en la década de los noven-

ta, se crearon sus fórmulas de liberación prolongada, lo que permitió una única administración cada 4 semanas. Los análogos de la somatostatina en sus múltiples formas de administración han demostrado alcanzar un buen control sintomático, con alrededor del 70% de respuestas sintomáticas.

Otra acción mediada por los análogos de la somatostatina es la antiproliferativa y el control del crecimiento celular, tanto de forma directa a través de los SSTR2 y SSTR5, inhibiendo la actividad mitótica y conduciendo a la célula al arresto del ciclo celular, como de forma indirecta, inhibiendo la secreción de factores de crecimiento hormonales. Dicha acción antiproliferativa se confirmó claramente tras la publicación de dos estudios de fase III aleatorizados contra placebo: el estudio PROMID, con octreotide LAR 30 mg, publicado en 2009, y el estudio CLARINET, con lanreotide autogel 120 mg, publicado en 2014.

El mayor conocimiento en las últimas dos décadas sobre la biología molecular de estos tumores ha permitido el desarrollo y la aprobación de otros fármacos en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos, como everolimus (inhibidor de mTOR) y sunitinib (antiangiogénico). Ambos demostraron su acción antiproliferativa en respectivos estudios de fase III aleatorizados contra placebo, que se publicaron simultáneamente en 2011, con resultados similares en tumores neuroendocrinos pancreáticos en términos de supervivencia libre de progresión. Posteriormente, everolimus mostró eficacia también en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos intestinales y pulmonares.

Aprovechando la misma diana molecular de los análogos de la somatostatina, recientemente se ha aprobado en nuestro país el tratamiento con el radionúclido 177-Lu-DOTATATE. El tratamiento con radionúclidos para los tumores neuroendocrinos lleva realizándose

en múltiples centros europeos con buenos resultados desde la década de los noventa, pero no fue hasta 2017 que se presentaron los datos del primer estudio de fase III aleatorizado (NETTER-1).

Los radionúclidos unidos a análogos de la somatostatina mediante quelantes son capaces de unirse al receptor de la somatostatina y, posteriormente, internalizarse dentro de la célula tumoral. Estos radionúclidos pueden utilizarse como diagnóstico o bien como terapia (*theranostics*), como es el caso del 177-Lu-DOTATATE, liberando radiación beta de forma localizada en el tumor.

Desde su descripción y estudio en la década de los ochenta, los receptores de somatostatina, principalmente el SSTR2 y el SSTR5, son la diana terapéutica más relevante en los tumores neuroendocrinos. Múltiples estudios están en marcha para dilucidar nuevos tratamientos con radionúclidos y combinaciones, así como el papel de los antagonistas de la somatostatina en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.
2. Goldsmith SJ. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. *Semin Nucl Med* 2020;50(1):87-97.
3. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* 2007;18(3):141-4.
4. Rinke A, Muller 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;27:4656-63.
5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
6. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumors of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968-77.
7. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.

Actualización en el tratamiento del síndrome carcinoide asociado a tumor neuroendocrino

JAVIER MOLINA-CERRILLO

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Los tumores neuroendocrinos suponen una entidad heterogénea, constituida por células del sistema endocrino difuso y otras células derivadas de la cresta neural (1).

La incidencia de estas neoplasias está en aumento en los últimos años. Según el análisis del SEER, que estudiaba la incidencia de los tumores neuroendocrinos entre los años 1975 y 2008, y según esta misma plataforma, en 2004 su incidencia estimada se situaba en 5,25 casos por cada 100 000 habitantes (2).

En su presentación, estos tumores presentan importante variabilidad y su clínica depende principalmente de si presentan o no secreción hormonal. Así, podemos encontrar hipertensión en los feocromocitomas, diarrea y *flushing* en pacientes con síndrome carcinoide, y diversa sintomatología producida por los diferentes péptidos en tumores neuroendocrinos pancreáticos (3).

SÍNDROME CARCINOIDE (SC)

Fisiopatológicamente, el síndrome carcinoide está ocasionado por la secreción a la circulación sistémica de diversas sustancias, entre las que predomina la serotonina, pero no es la única: también se encuentra la histamina, prostaglandinas, calicreínas y taquicinas. (4)

La sintomatología característica del SC se caracteriza por *flushing*, diarrea, dolor abdominal, broncoespasmo intermitente e incluso afectación fibrótica valvular, retroperitoneal o pelagra.

En el desarrollo de esta sintomatología, la serotonina juega un papel principal, no solo en la fisiopatología de la diarrea en el SC, sino también en el desarrollo de valvulopatía secundaria y en la fibrosis peritoneal, ya que está implicada en la activación del fibroblasto y en su producción fibrótica secundaria. (5)

Los análogos de somatostatina se constituyen como el pilar fundamental en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos y, por tanto, del síndrome carcinoide

asociado. Estos análogos de somatostatina ejercen su función sobre la proteína G acoplada al receptor de somatostatina (SSTRs). Existen 5 receptores de somatostatina, del que SSTR2 es el más común en los tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos, y al que con mayor afinidad se unen los análogos existentes (6).

El control sintomático que consiguen los análogos en SC prácticamente se reduce a la mitad tras el primer año de tratamiento, por lo que se hacen necesarias nuevas estrategias para el tratamiento de SC.

La inhibición de la síntesis de serotonina se erige como el tratamiento de elección en este subgrupo de pacientes resistente a análogos, en base al estudio de fase III TELESTAR, que demuestra la superioridad de telotristat en el síndrome carcinoide refractario frente a mantener el tratamiento con análogos (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao JC, Assan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
2. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a SEER analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302.
3. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. The ENETS consensus conference participants.
4. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717.
5. Von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, et al. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 1993;329(15):1073-8.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
7. Kulke M, Hörsch D, Caplin M, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:1:14-23.

Teragnosis: un nuevo concepto en el diagnóstico y tratamiento de los TNE

PABLO GAJATE

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Las neoplasias neuroendocrinas están formadas por un conjunto heterogéneo de tumores que pueden clasificarse en función de la localización del tumor primario y sus características histológicas (1). Su frecuencia se ha multiplicado en las últimas décadas hasta alcanzar una incidencia de hasta 6,98 casos por 100 000 habitantes en el año 2012 (2).

Esta mayor incidencia, junto con el desarrollo en el campo de la biología molecular, han permitido un mejor conocimiento de estos tumores, lo que ha facilitado una información más precisa respecto al pronóstico y a la evolución natural. De esta forma, varios fármacos están actualmente aprobados para el manejo de estas neoplasias, aumentando la supervivencia de nuestros pacientes (3-4).

La somatostatina va a unirse a sus receptores, que se encuentran sobreexpresados en la mayoría de los tumores neuroendocrinos. Aunque se conocen 5 subtipos diferentes, el tipo 2 es el que con mayor frecuencia se encuentra sobreexpresado en estos tumores (5). Mediante una prueba de imagen en la que utilizamos un análogo de somatostatina unido a un radionúclido podemos objetivar esta sobreexpresión. Tradicionalmente la prueba estándar era el octreoscán, que utiliza ^{111}In -pentetreotide como marcador.

Sin embargo, existen nuevas pruebas de imagen, como el ^{68}Ga -DOTATATE PET, que van a detectar la presencia de estos receptores de forma más selectiva y precisa (6). La introducción de estas técnicas en la clínica práctica habitual puede cambiar el manejo de muchos de nuestros pacientes, ya que vamos a poder aplicarlas en diferentes escenarios de la enfermedad. Por ejemplo, estas pruebas pueden ayudarnos a localizar el tumor primario y a detectar lesiones metastásicas que no se visualizaban en otras pruebas de imagen, de tal forma que va a permitir una mejor estadificación del paciente recién diagnosticado (7). Además, también va a resultar de ayuda a la hora de plantear una actitud terapéutica, tanto en tumores localizados a los que se les va a ofrecer un tratamiento quirúrgico local

como aquellos con enfermedad avanzada subsidiarios de un tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE (8). Teniendo esto en cuenta, el ^{68}Ga -DOTATATE PET debería sustituir al octreoscán convencional en todas sus indicaciones, ya que posee una mayor sensibilidad y especificidad, especialmente para la estadificación inicial de un paciente, para la localización de tumor primario y para la selección de tratamiento con radionúclidos.

Además de su papel en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos, la irrupción del tratamiento con el radionúclido ^{177}Lu -DOTATATE ha supuesto una nueva alternativa terapéutica para el manejo de nuestros pacientes. El ensayo clínico fase III NETTER-1 comparó el tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE frente a 60 mg de octreotide-LAR mensual en pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados de intestino medio tras progresar a un tratamiento previo con análogos de somatostatina. Se observó un beneficio a favor del tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE tanto en la tasa de respuestas (18% frente a 3% [$p < 0,001$]) como en la supervivencia libre de progresión (28,4 meses frente a 8,5 meses; HR 0,21, IC 95%, 0,14-0,33; $p < 0,0001$), así como una tendencia en supervivencia global (no alcanzada frente a 27,4 meses, HR 0,46, IC 95%, 0,14-1,5) (9). Además, este beneficio se acompañaba de un impacto en calidad de vida de los pacientes que se evaluaba mediante diferentes escalas de estado general global, estado funcional, astenia, dolor, diarrea o preocupación en relación con la enfermedad (10).

A pesar de que este estudio mostró por primera vez en un ensayo clínico aleatorizado el beneficio de un radionúclido en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos, estos ya se utilizaban en centros de referencia; entre los más frecuentes estaban ^{177}Lu -DOTATATE y $^{90\text{Y}}$ -DOTATOC.

Por ejemplo, el Hospital de Rotterdam publicó una serie con más de 600 pacientes tratados con el diag-

nóstico de tumores neuroendocrinos de diferentes localizaciones: gastrointestinal, pancreático, bronquial y de origen desconocido. Los datos reportados mostraban una tasa de respuestas del 39%, una supervivencia libre de progresión de 29 meses (IC 95%, 26-33 meses) y una supervivencia global de 63 meses (IC 95%, 55-72 meses) (11).

Por lo tanto, el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE va a formar parte de nuestro arsenal terapéutico en el manejo de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados. Además, los resultados obtenidos en series históricas por centros de referencia nos permiten ampliar su indicación más allá del ensayo clínico NETTER-1, formando parte de nuestros algoritmos terapéuticos.

Podemos concluir que el uso de radionúclidos en el manejo de los tumores neuroendocrinos es ya una realidad que va a tener una repercusión y un papel protagonista tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms: dichotomy, origin and classifications. *Visc Med* 2017;33:324-30.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-42.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):172-85.
4. González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):55-63.
5. John M, Meyerhof W, Richter D, et al. Positive somatostatin receptor scintigraphy correlates with the presence of somatostatin receptor subtype 2. *Gut* 1996;38:33-9.
6. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:982-93.
7. Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR, et al. Localization of unknown primary site with ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with metastatic neuroendocrine tumor. *J Nucl Med* 2017;58:1054-7.
8. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [⁶⁸Ga] DOTATOC- PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2015;17:313-8.
9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.
10. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2578-84.
11. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4617-24.

El reto de la medicina de precisión en tumores endocrinos y digestivos: el concepto de *tumor-agnostic* desde terapias dirigidas a inmunoterapia

JAUME CAPDEVILA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Desde sus inicios, el desarrollo de las terapias dirigidas en oncología ha sido específico de histología, lo que ha permitido aprobaciones de varias terapias en subtipos tumorales con alteraciones específicas. Los buenos resultados de estas terapias dirigidas contra alteraciones específicas nos han hecho preguntarnos si podríamos tratar estas alteraciones moleculares independientemente del tipo histológico o del origen tumoral. Ahí nace el concepto de tratamiento *tumor-agnostic*, un fármaco usado para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, solo guiado por la mutación, fusión o sobreexpresión de la diana terapéutica, sin tener en cuenta el origen y la histología.

Para la validación del concepto de tratamiento *tumor-agnostic*, los estudios basket han sido esenciales en oncología, especialmente en tumores poco frecuentes o en alteraciones genómicas poco prevalentes en tumores más frecuentes. Ser capaz de identificar respuestas con solo un pequeño número de pacientes puede permitir que se determine un tratamiento para un cáncer poco frecuente. Sin embargo, en muchos casos hemos asumido que el perfil molecular puede ser suficiente para reemplazar el tipo histológico del tumor y nos hemos dado cuenta que no es así.

Uno de los ejemplos más evidentes es el de los tumores portadores de la mutación V600E en *BRAF*. Los resultados obtenidos en melanoma no se han reproducido en cáncer colorrectal, por ejemplo, precisamente porque existen otras peculiaridades o alteraciones moleculares que condicionan la posible respuesta a los tratamientos dirigidos, que dependen del tipo histológico y de la localización del tumor primario, y, por lo tanto, no pueden considerarse como tratamientos *tumor-agnostic*, y debe evitarse su uso por el simple hecho de tener la presencia de la alteración molecular (1,2).

Pero en los últimos 2-3 años la situación ha cambiado, y hoy en día ya tenemos los dos primeros fármacos con aprobación basada en biomarcador y no en tipo histológico.

El primero fue pembrolizumab, cuando en 2017 la FDA lo aprobó para tumores avanzados en pacientes adultos y pediátricos con inestabilidad de microsatélites (*MSI-high*) o alteraciones en el sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (*dMMR*). La aprobación se basó en la repercusión biológica que implica tener un tumor con *MSI-high/dMMR* y los resultados observados en 5 estudios clínicos (dos prospectivos y tres retrospectivos) que mostraron la actividad de pembrolizumab en esta población de pacientes *MSI-high/dMMR*, tanto a efectos de cáncer colorrectal como otros tipos tumorales. Entre los 5 estudios, se trataron 149 pacientes con tumores *MSI-high/dMMR*, 90 con cáncer colorrectal y 59 con otros tumores de 14 tipos histológicos distintos. La tasa de respuesta global fue del 39,6%, con un 7% de respuestas completas y con el 78% de respuestas duraderas (< 6 meses). Recientemente estos datos se han confirmado para cáncer colorrectal *MSI-high/dMMR* (Keynote 164), con un 33% de tasa de respuestas, con una mediana de duración no alcanzada y una mediana de supervivencia global de 31,4 meses en los pacientes que recibieron pembrolizumab en situación refractaria (> 2 líneas previas) (3).

Y el fármaco más recientemente aprobado, tanto por FDA como por EMA (el primero en la historia aprobado en Europa bajo el concepto de *tumor agnostic*) es larotrectinib, el primer inhibidor específico de los tres receptores quinasa de la tropomiosina (*TRKA*, *TRKB* y *TRKC*). Larotrectinib ha demostrado eficacia en pacientes con tumores portadores de alteraciones genómicas que provocan fusiones en alguno de los tres genes que codifican para los receptores de la tropomiosina (*NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*). En el estudio que permitió la aprobación del fármaco, se incluyeron 55 pacientes con 17 tipos distintos de cáncer, todos ellos portadores de fusiones en los genes *NTRK*. Independientemente del tipo tumoral y de la edad de los pacientes (se incluyeron pacientes

pediátricos y adultos), larotrectinib demostró una elevada eficacia, con un 75% de tasa de respuestas por revisión centralizada, y de larga duración (71% de las respuestas duraron > 1 año) (4).

El segundo tumor que más frecuentemente altera *NTRK* es el cáncer diferenciado de tiroides (5-25%), y disponemos de la cohorte más amplia de pacientes con cáncer de tiroides *NTRK* fusionados tratados con un inhibidor de *NTRK*. Larotrectinib demostró en cáncer de tiroides la misma eficacia observada en otros tumores *NTRK* fusionados, con un 71% de respuestas parciales y un 8% de respuestas completas, sin alcanzar la mediana de duración de dichas respuestas y con una supervivencia libre de progresión de más de 2 años. Las respuestas se observaron en todas las situaciones clínicas posibles, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales, pretratados con otras terapias dirigidas, y en todos los subtipos histológicos, incluyendo carcinoma anaplásico de tiroides (5).

En resumen, tenemos disponibles dos fármacos con aprobación *tumor-agnostic* con dos perfiles y evidencias distintas. Por un lado, pembrolizumab para tumores *MSI-high/dMMR*, que sabemos que es un biomarcador de respuesta a los inhibidores de los *checkpoint*, pero que no es el único y definitivo, por lo que las respuestas observadas, por lo general, son inferiores al 50%, y con ciertas diferencias entre tipos histológicos y localizacio-

nes tumorales (por ejemplo, la mitad de respuestas observadas en cáncer de cérvix uterino comparado con cáncer colorrectal, o hasta el 57% en cáncer de endometrio). En cambio, la aprobación de larotrectinib como inhibidor de *NTRK* produce una tasa de respuestas mucho más elevada (80%) y duradera, hecho que refleja la adicción de los tumores a esta alteración genómica, independientemente de la histología tumoral y de la localización del tumor primario, lo que refleja mejor el concepto de gran adicción tumoral a la alteración genómica y del tratamiento *tumor-agnostic*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726-36.
2. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483(7387):100-3.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-9.
4. 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(8):731-9.
5. Waguespack SG, Drilon A, Farago AF, et al. Treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer with larotrectinib. European Thyroid Association Meeting 2019. 2019.

Inmunoterapia en hepatocarcinoma (HCC): examinando el papel de los *checkpoint inhibitors*

BEATRIZ GARCÍA PAREDES

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

El hepatocarcinoma (HCC) o carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario hepático más común y representa un importante problema de salud a nivel mundial. Según la última actualización del proyecto GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la sexta neoplasia maligna en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una supervivencia a 5 años del 18%, lo que lo convierte en el segundo tumor más letal tras el cáncer de páncreas (1).

Este mal pronóstico se debe, por una parte, a que la mayoría de los pacientes debutan con enfermedad avanzada y alteraciones de la función hepática subyacente (en más del 80% de los casos el hepatocarcinoma se desarrolla en el contexto de la cirrosis hepática), así como a la alta tasa de recurrencia en el subgrupo de enfermos sometidos a tratamientos locorregionales curativos; y, por otra parte, a la escasez de terapias eficaces para aquellos pacientes con enfermedad recurrente o en estadios avanzados, que solo son capaces de retrasar unos cuantos meses la historia natural de la enfermedad.

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, ya que hasta esa fecha no existía ningún tratamiento sistémico que hubiese impactado en la supervivencia de estos pacientes. No obstante, la limitada eficacia del fármaco (debido al desarrollo de resistencias) y a su toxicidad promovieron la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. A pesar de los intensivos esfuerzos realizados, los resultados de los estudios de fase III, tanto en primera como en segunda líneas, fueron sistemáticamente negativos, hasta alcanzar un *plateau* en la mediana de supervivencia en torno a los 9-10 meses.

Este desierto terapéutico ha cambiado durante los dos últimos años, en los que se ha obtenido la aprobación para varios fármacos con actividad antiangiogénica en base

a los resultados positivos de cuatro ensayos clínicos aleatorizados: uno en primera línea (lenvatinib) y tres en segunda línea tras sorafenib (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab, este último solo en pacientes con niveles de alfa-fetoproteína (AFP) por encima de 400 ng/ml).

En este escenario terapéutico, ha llegado la inmunoterapia, que ha revolucionado el tratamiento de algunos tumores. El hígado se caracteriza por presentar fisiológica e intrínsecamente un fuerte microambiente inmunosupresor, que juega un papel fundamental en la defensa del huésped y en el mantenimiento de la autotolerancia. Este ambiente inmunosupresor es más marcado durante la formación y la progresión del HCC, prototipo de cáncer asociado a inflamación crónica, en el que múltiples células (linfocitos, macrófagos, células endoteliales...) interactúan con los hepatocitos en un hígado crónicamente inflamado y se caracteriza, además de por la presencia de células inmunosupresoras, por la alta expresión de moléculas de control inmune (entre ellas PD-L1) que se han asociado con peor pronóstico.

Teniendo en cuenta la cada vez mayor relevancia que parece tener el microambiente tumoral en el desarrollo del HCC, se ha propuesto una nueva clasificación de esta neoplasia basada en el análisis de perfiles inflamatorios de expresión génica y de moléculas reguladoras relacionadas con el sistema inmune, que distingue tres clases de tumores: la clase inmune (30% de los tumores, que se subdividen en inmunoactiva [20%] e inmunoexhausta [10%]), la clase inmunoexcluida (25%) y un tercer grupo con características intermedias entre ambos (45% restante) (2).

En HCC se han desarrollado diferentes estrategias inmunoterapéuticas con mayor o menor éxito, entre las que debemos mencionar: el bloqueo de los puntos de control inmune (*checkpoint inhibitors*), las vacunas basadas en células (principalmente células dendríticas) o las vacunas contra antígenos tumorales (AFP, glicipicano-3

y telomerasa transcriptasa inversa), la terapia celular adoptiva (bien con células asesinas inducidas por citocinas —CIK— o bien con células *natural killer* —NK— o células T modificadas genéticamente —CAR-T—), los regímenes inmunes basados en citocinas/anticuerpos, los virus oncolíticos y, por último, la combinación de inmunoterapia con otros agentes.

De todas ellas, es el tratamiento con inhibidores de los *checkpoint* inmunológicos el que ha logrado mejores resultados hasta la fecha. Los *immune checkpoint*, o puntos de control inmune, constituyen un subtipo específico de receptores de membrana que actúan como reguladores claves de los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria en el cáncer. Los más estudiados en HCC son la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) y su ligando (PD-L1) y la proteína 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). Actualmente está en investigación la proteína 3 del gen de activación linfocitaria (LAG-3) y la mucina-3-inmunoglobulina del linfocito T (Tim-3).

Dentro de este grupo de fármacos debemos mencionar dos inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab), dos inhibidores de PD-L1 (atezolizumab y durvalumab) y dos inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab), aunque hay en marcha estudios con otros muchos compuestos, como tislelizumab, toripalimab, spartalizumab (todos ellos anti-PD-1) y avelumab (anti-PD-L1).

Los dos primeros (nivolumab y pembrolizumab) fueron aprobados por la FDA en septiembre de 2017 y noviembre de 2018, respectivamente, para el tratamiento de segunda línea tras progresión o intolerancia a sorafenib, en base a los alentadores resultados de dos ensayos no aleatorizados: el CheckMate-040, un estudio de fase I/II multicohorte con nivolumab en primera y segunda líneas (3), y el KEYNOTE 224, un fase II con pembrolizumab en segunda línea (4). Sin embargo estos resultados positivos no se han confirmado en sendos ensayos aleatorizados cuyo objetivo ha sido la supervivencia global (SG): el estudio CheckMate 459, que comparasen los un claro beneficio enrae CTLA4erapia. mune checkpointel tratamiento con una mayo tasa de respuestas y un mejor perfiló nivolumab frente a sorafenib en primera línea (5), y el estudio KEYNOTE 240, de pembrolizumab frente a placebo en segunda línea (6). No obstante, aunque el resultado de estos estudios es negativo desde el punto de vista estadístico, hay una tendencia numérica a una mejor supervivencia en la rama de inmunoterapia, con una mayor tasa de respuestas y un mejor perfil de toxicidad, y existe un claro beneficio en algunos subgrupos de pacientes en los que se consiguen respuestas duraderas con estos tratamientos.

En este escenario de resultados negativos, la combinación de dos inhibidores (anti-PD-1/PD-L1 + anti-CTLA-4) parece ofrecer ventajas sobre la monoterapia. La cohorte 4 del estudio CheckMate 040 comparó tres ramas con diferentes dosis de nivolumab e ipilimumab, y con-

siguió una tasa de respuesta y una supervivencia global superiores a las reportadas con nivolumab en monoterapia (7). También se han obtenido datos interesantes en tasa de respuesta y control de la enfermedad con durvalumab y tremelimumab. Están pendientes de comunicarse los resultados de un estudio de fase III que compara esta combinación con sorafenib en primera línea.

Sin embargo, a pesar de estos alentadores datos, los mejores resultados obtenidos hasta la fecha con inmunoterapia en HCC avanzado proceden de la combinación de estos fármacos con otros con actividad antiangiogénica, habida cuenta de la importancia del proceso de angiogénesis en este tumor (hasta la fecha todos los agentes que han demostrado actividad en HCC tienen entre sus principales mecanismos de acción la inhibición de la angiogénesis).

Recientemente se han comunicado en el congreso de ESMO Asia los resultados positivos del estudio IMbrave150, de fase III, aleatorizado, que ha comparado, en primera línea, la combinación de atezolizumab y bevacizumab frente a sorafenib. Los dos objetivos primarios del estudio (la supervivencia global y libre de progresión evaluada por un comité independiente) son estadísticamente superiores en la rama de combinación (8). Pendientes de la valoración por parte de las agencias reguladoras, parece que este esquema va a posicionarse como el tratamiento estándar de primera línea en el HCC avanzado. En la misma línea de investigación, estamos pendientes de conocer, tras los prometedores datos obtenidos del estudio de fase Ib (9), los resultados del ensayo de fase III LEAP-002 que compara, también en primera línea, la combinación de pembrolizumab y lenvatinib frente a lenvatinib.

Finalmente, hay estudios en marcha, bien con inmunoterapia sola o en combinación, en otros escenarios de la enfermedad, como la adyuvancia (estudio CheckMate 9DX, de fase III de nivolumab frente a placebo) y la neoadyuvancia, así como estudios de combinación con abordajes locorregionales. En el momento actual hay más de 100 ensayos clínicos en marcha registrados en la web clinicaltrials.gov con *checkpoint inhibitors* con diferentes esquemas de tratamiento y en diferentes contextos.

Por último, y no menos importante (y más teniendo en consideración el coste económico de estos fármacos), debemos definir qué subgrupos de pacientes son los que más van a beneficiarse de estos tratamientos y buscar biomarcadores predictivos de respuesta que nos ayuden en la toma de decisiones. Todo ello con el objetivo primordial de ofrecer a los pacientes una puerta de esperanza para luchar contra esta compleja y letal enfermedad.

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. Sia D, Jiao Y, Martínez-Quetglas I, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology* 2017;153(3): 812-26.
3. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-502.
4. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
5. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019;30 (Suppl.5):LBA38_PR.
6. Finn RS, Ryoo BY, 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* 2020;38(3):193-202.
7. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):abstr 4012.
8. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Efficacy and Safety Results from a Ph 3 Study Evaluating Atezolizumab (atezo) + Bevacizumab (bev) vs Sorafenib (Sor) as First Treatment (tx) for Patients (pts) With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.9):LBA3.
9. Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):abstr 4076.

Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales

FERNANDO RIVERA HERRERO, YOLANDA BLANCO MESONERO, MATILDE SALCEDO LAMBEA

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

INTRODUCCIÓN

Aunque algo más lentamente que en otros tumores, la inmunoterapia también está desarrollándose en los últimos años en algunos tumores digestivos, lo que permite interesantes avances. Estos avances están viniendo sobre todo de la mano de los moduladores de los *immune checkpoints* (ICP) y concretamente de los anti-PD-1/anti-PD-L1. Estos tratamientos solo son útiles en ciertos tipos tumorales y es necesario mejorar la selección de pacientes.

Sin embargo, al igual que en el resto de los tumores, las posibilidades de la inmunoterapia antitumoral van mucho más allá. Existen otros muchos ICP, tanto inhibidores como estimuladores de la respuesta inmune sobre los que podemos actuar, posibles combinaciones de moduladores de ICP entre sí o con otros tratamientos (biológicos, quimioterapia, radioterapia, etc.), otras estrategias de inmunoterapia (vacunas, virus oncolíticos, CART...) y, desde luego, debe asociarse el desarrollo de estos nuevos tratamientos a la investigación de biomarcadores (dependientes del tumor o de la respuesta inmunitaria), no solo pretratamiento, sino también dinámicos, que identifiquen qué pacientes pueden beneficiarse de un determinado tratamiento y cuáles no y que también nos permitan conocer los mecanismos de resistencia adquirida que puedan aparecer, así como posibles estrategias para revertir estas resistencias.

A continuación, vamos a repasar los principales avances que están produciéndose en el campo de la inmunoterapia en los tumores digestivos no colorrectales. Consideraremos, en primer lugar, aquellos cánceres digestivos que tienen inestabilidad de microsatélites (MSI) y, posteriormente, por separado, el carcinoma de esófago, el adenocarcinoma gástrico, el adenocarcinoma de páncreas y el hepatocarcinoma.

CÁNCERES DIGESTIVOS CON MSI

MSI COMO BIOMARCADOR PREDICTOR DE EFICACIA DE INHIBIDORES DE ICP

La presencia de MSI identifica tumores con defectos en la reparación del ADN con gran número de mutaciones (tumores hipermutados), que se asocian con la expresión de gran número de epítomos que implican una importante inmunogenicidad de este subgrupo de tumores. El fenotipo con MSI puede ser identificado bien determinando la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de DNA por IHQ (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o bien por PCR, estudiando la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI). Dado que el análisis de expresión de proteínas reparadoras por IHQ es mucho más sencillo y barato y que su correlación con la MSI por PCR es adecuada, se realiza de rutina este análisis de IHQ. Venía realizándose hasta ahora con el fin de ayudar en la decisión del tratamiento adyuvante en los CCR de estadio II y de identificar posibles pacientes con síndrome de Lynch, aunque en la actualidad, y dada la eficacia de la inmunoterapia en diversos cánceres avanzados en este subgrupo de pacientes con MSI, también está extendiéndose rápidamente su uso en este contexto.

A la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de ADN (o MSI) puede llegarse por dos vías: la vía germinal (el síndrome de Lynch) o la vía esporádica (por metilación del promotor).

PEMBROLIZUMAB

En el estudio de fase II KeyNote 016, aparte de pacientes con CCRm con MSI y sin MSI, se incluyeron 86 pacientes con 12 tipos de cánceres no colorrectales con MSI. En estos pacientes se vio una importante tasa de respuestas, muchas de ellas duraderas (1).

CÁNCER ESOFÁGICO

El cáncer esofágico incluye dos entidades muy diferentes desde todos los puntos de vista: el carcinoma epidermoide de esófago (habitualmente originado en el esófago proximal y medio) y los adenocarcinomas esofágicos distales, que a menudo son agrupados con adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica. Estas distintas entidades deberían ser consideradas por separado, tanto a nivel de investigación como de estrategias de manejo.

INHIBIDORES DE ICP

Pembrolizumab

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio de fase III, el KN.181 (2), que 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 aleatorizados a pembrolizumab frente a 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 PD-L1 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 meses: 23% frente a 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 frente a 7,1 meses; Sv a los 18 meses: 24% frente a 18%; HR 0,78, p 0,0095; significación estadística preespecificada p < 0,0077). En 222 pacientes (35%), PD-L1-CPS fue > 10%, y en este subgrupo sí se vio una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia (Sv mediana: 9,3 frente a 6,7 meses; Sv a los 18 meses: 26% frente a 11%; HR 0,69, p 0,0074; significación estadística preespecificada: p < 0,0085). En cuanto a los objetivos secundarios, se vieron más respuestas con pembrolizumab en los tres subgrupos; en SLP se vio mejoría con pembrolizumab solo en el grupo de PD-L1-CPS > 10%, y en cuanto a la toxicidad, esta fue globalmente menor en el brazo con pembrolizumab. Con estos datos, la FDA ha aprobado el pembrolizumab para carcinomas epidermoides de esófago avanzado con PD-L1-CPS > 10%.

Nivolumab

Recientemente se han publicado los resultados del fase III ATTRACTION-3 (3), que comparó nivolumab frente a taxano (paclitaxel o docetaxel) en 2.ª línea de cáncer de esófago avanzado. Aleatorizó un total de 419 pacientes, de los cuales, pese a que también participaban centros oc-

cidentales, el 96% fueron asiáticos. El objetivo principal era la supervivencia y se alcanzó un aumento significativo en el brazo de nivolumab (Sv mediana: 10,9 meses; IC 95%, 9,2-13,3 frente a 8,4 meses, 7,2-9,9; Sv a los 18 meses: 31% frente a 21%; HR: 0,77, IC 95%, 0,62-0,96; p = 0,019). En el análisis por subgrupos para supervivencia, todos los subgrupos analizados parecían beneficiarse, y no se vio valor predictivo para la expresión de PD-L1 (TPS). En cuanto a los objetivos secundarios, no se vieron diferencias significativas en PFS ni en tasa de respuestas (19% frente a 22%, p 0,63), aunque sí en la duración de las respuestas (6,9 meses frente a 3,9 meses). El estudio de calidad de vida y el perfil de toxicidad también fueron más favorables en el brazo de nivolumab. Se trata de un estudio positivo que ayuda a posicionar el nivolumab en la segunda línea de tratamiento del cáncer epidermoide de esófago. Sin embargo, la falta de población occidental en el estudio y la falta de un análisis del valor predictivo de la expresión de PD-L1 por CPS (solo se ha comunicado por TPS) son debilidades del estudio que dificultan su aplicación en Occidente.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO (CG)

INHIBIDORES DE ICP

Pembrolizumab

Los primeros resultados positivos con inhibidores de ICP en CG se observaron también con pembrolizumab en el estudio F I KEYNOTE 012 (4), que incluyó 39 pacientes con CG avanzado refractario, que sobreexpresaban PD-L1 (el 40% de los CG analizados). Se vio una actividad muy prometedora (respuesta: 22%; control de la enfermedad: 36%; Sv mediana: 11,4 meses).

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio F-II KN-059. Este estudio tiene 3 cohortes. La primera ha incluido 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG avanzado en 3.ª o posteriores líneas, y los ha tratado con pembrolizumab en monoterapia (5). El 57% de los pacientes eran PD-L1 + (CPS > 1%); el 51% eran de la UEG; el 48% había recibido más de 3 líneas previas y el 13% eran asiáticos. Globalmente la tasa de respuestas fue del 12%; el control de la enfermedad, 27%, y la duración de las respuestas, de 8,4 meses. Se observó una mejor actividad en los pacientes con tumores PD-L1+ que en los negativos (respuesta: 15% frente a 6%; DC: 33% frente a 19%; duración de la respuesta: 16,3 meses frente a 6,9 meses), y en los pacientes en 3.ª línea que en los > 3.ª línea (respuesta del 16% frente al 6%). Un 4% de los pacientes tenía tumores con MSI-H. Se observó una alta actividad en este subgrupo (respuesta del 57%). La mediana de la SLP fue de 2,2 meses y la de Sv, de 5,5 meses, con un 45% de los pacientes vivos a los 6 meses. Cuando se analizaron los resultados en función del origen de los pacientes, la SLP no fue distinta, pero sí se observó

una tendencia hacia mejor Sv en asiáticos que en no asiáticos. Con estos resultados, la FDA ha aprobado el uso de pembrolizumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG en segunda línea o posteriores, PD-L1 +.

Recientemente se ha publicado un estudio fase III, el KN-061 (6), que comparó pembrolizumab frente a taxol en segunda línea de cáncer gástrico avanzado. Se incluyeron 582 pacientes (cualquier PD-L1) y el objetivo primario fue doble: Sv y SLP en los pacientes PD-L1 CPS > 1%. En estos pacientes PD-L1 CPS > 1% se observó una tendencia hacia mejor Sv con pembrolizumab que no alcanzó la significación estadística (Sv mediana: 9,1 frente a 8,3 meses; Sv a los 18 meses: 25% frente a 14%; HR: 0,82, p 0,042; significación estadística preespecificada: p < 0,0135), y no se vieron diferencias significativas en SLP. En el análisis del subgrupo de 27 pacientes incluidos con MSI, tanto la Sv como la respuesta parecía claramente superior con pembrolizumab. Cuando se analizó el posible valor predictivo para Sv de la expresión de PD-L1(CPS), los datos sugerían una posible inferioridad de pembro en los pacientes PD-L1 CPS < 1% (el 33% de los pacientes incluidos) y una posible superioridad de pembro en los pacientes PD-L1 CPS > 10% (el 18% de los pacientes incluidos), si bien este análisis adolece de las limitaciones de los análisis de subgrupos y solo es generador de hipótesis.

En primera línea de cáncer gástrico avanzado tenemos los resultados prometedores de las cohortes 2 (pembro-QT en pacientes PD-L1+ y -) y 3 (pembro en pacientes PD-L1+) del KN-059 (7), y tenemos en marcha o pendientes de resultados tres importantes estudios de fase III: dos en HER2- (el KN-062: 750 pacientes PD-L1+; QT frente a pembro frente a QT+ pembro; el KN-859: QT-pembro frente a QT-placebo), y otro en HER2+ (F III KN 855: QT-herceptina-placebo frente a QT-herceptina-placebo).

Nivolumab

Tenemos el resultado positivo de un fase III asiático (8) que aleatorizó (2:1) 493 pacientes con CG avanzado refractario a nivolumab frente a placebo. El objetivo principal era la supervivencia y se vio un aumento significativo (Sv mediana: 5,3 meses frente a 4,1 meses; Sv a 12 meses: 26% frente a 10%; HR: 0,63, p < 0,0001). También mejoró significativamente la SLP (mediana de 1,6 meses frente a 1,4 meses; HR 0,60, p < 0,0001) y la tasa de respuestas (11,2 % frente a 0%; p < 0,0001). En el análisis por subgrupos no se vieron características clínicas ni histológicas con posible valor predictivo de eficacia y tampoco tuvo valor predictivo la positividad o no de PD-L1 (expresión en células tumorales). Con estos resultados, nivolumab ha sido aprobado en Japón para pacientes con cáncer gástrico refractario independientemente de PD-L1

En población occidental con cáncer gástrico refractario tenemos los datos del estudio de fase II aleatorizado CM-032 (9). El primer brazo solo con nivolumab incluyó 43 pacientes, y se observó una tasa de respuesta del 17%, de control de la enfermedad, del 33%, y un Sv mediana de 8,5 meses y a 1 año del 44% de los pacientes y una SLP mediana de 1,4 meses y a los 6 meses del 20%. Las cohortes 2 y 3 exploraban la combinación de nivolumab con ipilimumab a dos niveles de dosis, y se encontró una actividad interesante especialmente con la cohorte 2 (nivo 1-Ipi-3), que, aunque también fue más tóxica, es la dosis que se decidió usar en posteriores estudios.

Están en marcha dos grandes estudios de fase III en cáncer gástrico avanzado en primera línea. Uno de ellos, el CM-649, compara QT frente a QT + nivolumab frente a nivolumab-ipilimumab (nivo 1- ipi 3). Recientemente se ha detenido la inclusión en la rama nivo-ipi por exceso de toxicidad, continuando la inclusión en las otras dos ramas. El segundo estudio es japonés, el ATTRACTION-04, y compara QT-nivo frente a QT-placebo.

Avelumab

Recientemente se ha publicado el resultado negativo del fase III en cáncer gástrico refractario JAVELIN Gastric 300 (10), que comparó QT frente a avelumab. Está en marcha un fase III que explora el papel de avelumab como mantenimiento tras FOLFOX (JAVELIN Gastric 100).

También están haciéndose estudios con atezolizumab (anti-PD-L1) y con durvalumab (anti-PD-L1; en monoterapia o asociado a tremelimumab-anti CTLA-4-)

Ipilimumab

Se exploró su papel en monoterapia en CG como mantenimiento tras una inducción de 1.ª línea con QT en un estudio de fase II aleatorizado (11), con resultados negativos (no se mejoró ni la irSLP ni la Sv).

Como ya se mencionó anteriormente, sí va a continuar el desarrollo de ipilimumab en combinación con nivolumab en CG avanzado y está realizándose un fase III que compara nivo-ipi frente a QT en primera línea (CheckMate 649)

Posibles biomarcadores para inhibidores de inhibidores de inmunocheck points en CG

PD-L1. No está claro el valor predictivo de la expresión por IHQ de PD-L1. En primer lugar, los criterios para considerar positividad son distintos según el fármaco. Con pembrolizumab se usa el CPS (> 1% o > 10%), que considera la positividad tanto en células tumorales como en las no tumorales, y sí ha mostrado capacidad para seleccio-

nar pacientes que se benefician más de pembrolizumab, si bien también se observa un beneficio en los pacientes PD-L1-. La FDA ha aprobado solo pembrolizumab en pacientes PD-L1+ (> 1%) en este contexto. En cambio, con nivolumab se considera la positividad solo de las células tumorales (> 1% o > 5%) y no se ha visto valor predictivo.

MSI-H. Estos pacientes, al igual que otros con otros tumores MSI-H, parecen obtener un gran beneficio del tratamiento con pembrolizumab y su uso está aprobado por la FDA.

Otros. Está explorándose si también otros biomarcadores (EBV, carga mutacional, inmuno *scores*...) pudiesen ayudar a seleccionar a los pacientes.

OTROS TRATAMIENTOS INMUNOTERÁPICOS EN CG

También están estudiándose otras modalidades de inmunoterapia en CG (vacunas, virus oncolíticos, etc.).

Cabe destacar los prometedores resultados comunicados por un estudio de fase II aleatorizado, el FAST (12), que exploró el papel en CG del IMAB 362, un monoclonal anticlaudina que entre sus mecanismos de acción incluiría el inducir una respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células T. Este estudio aleatorizó a 161 pacientes con CG avanzado con sobreexpresión de Claudina (el 48% de los testados) en 1.^a línea a QT ± IMAB y se vio un aumento significativo tanto en el objetivo principal, que era la SLP (mediana de 7,9 meses frente a 5,7 meses; HR 0,5, p 0.001), como en Sv (mediana de 13,2 meses frente a 8,4 meses; HR, 0,51, p < 0,05). Va a realizarse un fase III para intentar corroborar estos resultados

INMUNOTERAPIA EN CG RESECABLE

Hay estudios de fase III en marcha que exploran el papel de la inmunoterapia en adenocarcinomas esófago-gástricos resecables, bien añadida a la QT/RT preoperatoria o posoperatoria (nivolumab, CM-577), bien añadida a la QT adyuvante (nivolumab, ONO-4538-38) o a la QT perioperatoria (atezolizumab, DANTE; pembrolizumab, KN-585; avelumab, ICONIC).

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS (ACP)

En estos tumores, los resultados con inhibidores de ICP hasta el momento no han sido buenos. La excepción sería el aproximadamente 1% de pacientes con ACP que tienen MSI en los que los ICP parecen ser muy activos, como en el resto de tumores con esta característica. Pero en el otro 99% de los pacientes existe una gran inmunoresistencia debida, posiblemente, a la gran presencia de células y citoquinas inhibitoras de la respuesta inmune, a la baja carga mutacional y al denso estroma. Lo que está explorándose es la combinación de distintas estrategias.

Se han realizado múltiples estudios fase I y II explorando el papel en ACP avanzado de diversas modalidades de inmunoterapia (vacunas, tratamientos con linfocitos autólogos activados...) con resultados a veces interesantes, pero no concluyentes. En un artículo recientemente publicado (13) en el que se agrupan 18 de estos estudios, que incluyeron 527 pacientes, se concluye que la actividad observada es prometedora y que debería estudiarse en fases III adecuadamente diseñados.

Uno de los tratamientos inmunoterápicos más desarrollado en ACP ha sido GVAX + CRS-207. GVAX es una vacuna elaborada con 2 líneas celulares de APC (modificadas para que expresen GM-CSF) irradiadas, y CRS-207 es otra vacuna elaborada con *Listeria monocytogenes* atenuada y manipulada para que exprese mesotelina. En un fase II aleatorizado en CP avanzado (14), la combinación de ambas produjo mejor Sv que GVAX sola, y esta combinación se exploró en un estudio de fase II aleatorizado, el estudio ECLIPSE, que comparó GVAX+CRS frente a CRS frente a QT y que recientemente ha comunicado sus resultados, que han sido negativos (Sv mediana: 3,8, 5,4 y 4,6 meses, respectivamente). Sigue en marcha el estudio STELLAR, que está explorando la combinación GVAX-CRS-nivolumab en ACP avanzado.

Otra vacuna que se ha investigado en cáncer de páncreas no metastásico, el algepantucel-L, ha comunicado recientemente resultados negativos de un fase III (el IMPRESS), que exploró el añadirlo o no a gen adyuvante en pacientes resecaos. Aún está actualmente pendiente otro fase III (el PILLAR) que explora el añadirlo o no a pacientes localmente avanzados.

Otra línea de investigación activa es el intentar deplecionar (inhibidores CCR2 o CCL2 e inhibidores de CSF1) o inhibir (agonistas de CD40, inhibidores de VIS-TA) las células mieloides que infiltran el tumor y que tienen un papel protumoral e inhibidor de la respuesta inmune. En esta línea también se han comunicado recientemente los resultados negativos de un fase II (15) que exploró añadir a la QT un inhibidor de IDO, y actualmente está pendiente de comunicar sus resultados un fase III (el estudio RESOLVE) que ha explorado el añadir o no ibrutinib (que evita la infiltración por B regs que actúan como inmunosupresiones) a GemAbx en primera línea.

HEPATOCARCINOMA (HCC)

NIVOLUMAB

El estudio de fase I/II CheckMate 040 (16) incluyó a pacientes con HCC refractario y se trataron 48 pacientes en la fase de escalada de dosis (pudo llegarse a la dosis habitual *de nivo* de 3 mg/kg cada 2 s) y 214 pacientes en la fase de expansión (sin toxicidades distintas de las ya descritas; Rtas: 20%; DoR: 9,9 m; control de la enfermedad: 64%; Sv: 9 meses, 74%). La actividad fue independiente de la expresión de PD-L1 y de si la hepatopatía estaba en relación

con VHB, VHC o no hepatitis, y también parecía similar si sorafenib previo o no. Estos datos son prometedores y está en marcha el fase III CheckMate 459, que compara sorafenib frente a nivolumab en 1.ª línea de HCC avanzado.

PEMBROLIZUMAB

El estudio de fase II CheckMate 024 (17) ha explorado pembrolizumab en 104 pacientes con HCC en 2.ª línea tras sorafenib, y ha encontrado una actividad interesante (Rta: 17%; SLP mediana: 4,8 meses; Sv mediana: 12,9 meses, y Sv a 12 meses: 54%). Está en marcha el estudio de fase III CM 240 que compara pembrolizumab frente a tratamiento solo de soporte en pacientes con HCC en 2.ª línea tras sorafenib.

DURVALUMAB

Un estudio de fase II ha explorado durvalumab en 40 pacientes con HCC en 2.ª línea tras sorafenib (18), y también ha encontrado una actividad interesante (Rta: 10%; Sv mediana: 13,2 meses, y Sv a 12 meses: 56%).

ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB

Se ha comunicado recientemente el resultado del estudio de fase III IMbrave 150 (19), que comparó en 1.ª línea de hepatocarcinoma avanzado sorafenib frente a la combinación de atezolizumab-bevacizumab. Se aleatorizaron 501 pacientes (40% asiáticos, 99% Child-Plug A, 82% BCLC C). Este estudio tenía dos objetivos primarios, y en ambos se vio un incremento estadísticamente significativo en el brazo experimental: supervivencia (Sv mediana no alcanzada frente a 13,2 meses; HR 0,58 [IC 95%: 0,42, 0,79], $p = 0,0006$) y SLP (revisión central) (SLP mediana 6,8 meses frente a 4,3 meses; HR 0,59 [IC 95%: 0,47, 0,76], $p < 0,0001$). En cuanto a los objetivos secundarios, también se mejoraron la tasa y la duración de las respuestas, el perfil de toxicidad con atezo-beva fue tolerable y similar a sorafenib y el deterioro clínico recogido por los pacientes se retrasó con atezo-beva. Estos resultados son claramente positivos y posicionan a la combinación atezolizumab-bevacizumab en la 1.ª línea de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado.

OTRAS COMBINACIONES

Están explorándose combinaciones de durvalumab con tremelimumab, de nivolumab con ipilimumab, de lenvatinib con pembrolizumab...

BIBLIOGRAFÍA

1. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
2. Kojima T, Muro K, Francois E, 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, Chul Cho B, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
4. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717-26.
5. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013
6. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.
7. Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, et al. KEYNOTE-059 Update: Efficacy and Safety of Pembrolizumab Alone or in Combination with Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *ESMO* 2017.
8. Kang Y-K, Satoh T, Ryu M-H, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.4S):abstract 2.
9. Yuriy Janjigian Y, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2016;34:(Suppl.15):4010-4010.
10. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomized trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60.
11. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, et al. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro-oesophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):abstr 4011.
12. Al-Batran S-E, Schuler MH, Zvirbulis Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):abstr LBA4001.
13. Zhang B, Dong Y, Liu J, et al. Immunotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma: a promising treatment. *Oncotarget* 2017;8(4):5703-16.
14. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(12):1325-33.
15. Bahary N, Garrido-Laguna I, Wang-Gillam A, et al. Results of the phase Ib portion of a phase I/II trial of the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus gemcitabine/nab-paclitaxel for the treatment of metastatic pancreatic cancer. *ASCO* 2018.
16. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-502.
17. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
18. Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and Clinical Activity of Durvalumab Monotherapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.15):4071-4071.
19. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Phase 3 results from IMbrave150. *ESMO-ASIA* 2019.

Calidad en la supervivencia y la importancia de una buena planificación del tratamiento

FEDERICO LONGO MUÑOZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBERONC. Madrid

Apenas unos años atrás, el tratamiento de los tumores malignos digestivos diferentes al cáncer colorrectal consistía en la administración de una única y exclusiva línea de quimioterapia. En algunas situaciones, disponíamos de diferentes opciones de tratamiento de primera línea de las cuales no podíamos precisar el esquema estándar óptimo. En la actualidad, y gracias a la evidencia disponible procedente de ensayos clínicos aleatorizados, ya tenemos opciones eficaces en segunda y tercera línea de tratamiento. Con todo ello, ha surgido la cuestión de cuál debe ser la mejor secuencia de los tratamientos disponibles para ofrecer la mejor eficacia aumentando la supervivencia y manteniendo una adecuada calidad de vida (QoL) de los pacientes. Estas cuestiones serán comentadas poniendo como ejemplo el cáncer gástrico avanzado (CGA).

El cáncer gástrico es una neoplasia maligna de especial relevancia a nivel mundial por su incidencia y mortalidad. En el caso del CGA, a pesar de un correcto tratamiento, la mediana de supervivencia de la primera línea (1L) de tratamiento sistémico no supera el año de vida. El tratamiento de 1L utilizando combinaciones de platino y fluoropirimidina es aceptado como estándar de tratamiento. Sin embargo, la elección del platino (cisplatino u oxaliplatino) o de la fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) queda en manos del clínico. El uso de tripletes de quimioterapia añadiendo antraciclinas o taxanos puede considerarse también como un tratamiento estándar válido en 1L, ya que aumenta la supervivencia de los pacientes, pero a costa de un aumento significativo en la toxicidad. Por otro lado, existen también opciones de 1L con esquemas de combinación sin platino, como irinotecán más 5-fluorouracilo. Finalmente, queda por esclarecer cuál debe ser la duración óptima de la 1L. Podemos optar por continuar con todo el tratamiento hasta la progresión o intolerancia, realizar estrategias de mantenimiento o bien parar todo el tratamiento tras un periodo determinado.

El tratamiento de 2L mejor establecido en CGA es la combinación del antiangiogénico ramucirumab (anticuer-

po monoclonal frente al VEGFR-2) con paclitaxel tras los resultados del estudio de fase III RAINBOW. El uso de ramucirumab en 2L no nos plantea problemas de toxicidad acumulativa, dado que no se utilizan antiangiogénicos en la 1L. Sin embargo, la neurotoxicidad derivada del paclitaxel sí nos plantea problemas de tolerabilidad tras una 1L en la que hayamos utilizado agentes derivados del platino, y a consecuencia de la reciente incorporación del régimen FLOT en el tratamiento perioperatorio de la enfermedad localizada. En consecuencia, a la hora de diseñar la planificación y las secuencias de los tratamientos en CGA, deberemos ser muy cuidadosos para minimizar la neurotoxicidad de todas las líneas de tratamiento de cara a no restarles oportunidades futuras. Por otro lado, otras opciones válidas en 2L son la monoterapia con ramucirumab, paclitaxel, docetaxel o irinotecán. Y en el caso de la 3L, disponemos de datos de eficacia de TAS-102 y de nivolumab. Por supuesto, todo lo comentado previamente será susceptible de cambios con las nuevas terapias, incluyendo la llegada de la inmunoterapia, con lo que el ensamblaje de la mejor secuencia de tratamientos se complicará en nuestra toma de decisiones.

Otro aspecto por destacar en el tratamiento del CGA, además del aumento en la supervivencia, es el mantenimiento de una buena QoL en nuestros pacientes. En el cáncer gástrico, la QoL de los pacientes es una cuestión de especial relevancia al plantear tratamientos en la enfermedad localizada y, como no puede ser de otro modo, también es capital en los pacientes con CGA. Aunque los estudios de QoL dentro de los ensayos clínicos distan de tener la calidad óptima para extraer conclusiones firmes, debemos continuar incorporando este tipo de subestudios en los ensayos clínicos. Los llamados datos extraídos de la vida real (*real world data* o RWD) tienen cada vez más peso en la toma de decisiones para preguntas que los ensayos clínicos no son capaces de contestarnos. La incorporación de información obtenida de los pacientes (*patient reported outcomes* o PRO) y la combinación de datos de PROs y RWD serán una fuente inagotable de conocimiento en el futuro.

Tratamiento del hepatocarcinoma en 1.ª línea: las respuestas importan

CARLOS GÓMEZ MARTÍN

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

En el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado el objetivo principal es el aumento de la supervivencia manteniendo la mejor calidad de vida posible con los menores efectos secundarios. La obtención de una respuesta tumoral objetiva es especialmente deseable en situaciones en las que se necesita una mejoría de los síntomas provocados por el tumor. Sin embargo, es importante señalar que en el tratamiento del CHC no se ha demostrado una correlación directa entre la falta de respuesta radiológica y la ausencia de beneficio clínico en términos de supervivencia global. De hecho, la ausencia de progresión puede ser incluso más precisa como factor predictivo de la efectividad del tratamiento que la respuesta inicial, sobre todo cuando esta es de corta duración o profundidad.

Sorafenib, un inhibidor TKI de VEGFR1-3, B-RAF y PDGFRa, ha sido desde 2007 y hasta 2018 el único tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular aprobado en 1.ª línea, en base a los resultados positivos de un ensayo de fase III (SHARP) que demostró su superioridad frente al placebo en términos de supervivencia global (OS) y tiempo hasta la progresión tumoral (TTP), aunque la tasa de respuestas tumorales objetivas fue inferior al 3%.

Tras una década sin resultados positivos en los múltiples ensayos clínico con fármacos dirigidos molecularmente frente a alteraciones concretas, lenvatinib, un inhibidor multiquinasa oral frente a VEGFR 1-3, FGFR 1-4, RET, KIT, y PDGFRa, logró demostrar su no inferioridad en supervivencia global frente a sorafenib en un ensayo de fase III aleatorizado que los comparaba directamente (REFLECT). En este estudio, lenvatinib demostró su superioridad en diversos objetivos secundarios del estudio, especialmente en la tasa de respuestas objetivas, que alcanzó un 24% frente al 9% de sorafenib (según criterios mRECIST, que tienen en consideración la porción del tumor que capta el contraste intravenoso

en fase arterial con lavado posterior) y en intervalo libre de progresión (PFS de 7,3 meses frente a 3,6 meses para sorafenib). Este estudio de no inferioridad ha servido para su autorización por las agencias reguladoras tanto en Europa como de Estados Unidos.

Por otro lado, los inhibidores de los puntos de control inmunológico dirigido frente al receptor PD-1 nivolumab y pembrolizumab, a pesar de demostrar unas elevadas tasas de respuesta objetiva (15%-20%), y muchas de ellas de larga duración (medianas en torno a los 10 meses), no han logrado demostrar un beneficio en la supervivencia de los pacientes en los ensayos de fase III realizados en 1.ª línea (nivolumab, CheckMate-459) o en 2.ª (pembrolizumab, KEYNOTE-240).

Esta falta de correlación entre la eficacia en términos de respuestas objetivas y la supervivencia global de los pacientes parece no repetirse en los más recientes estudios de combinación de agentes anti-PD1 y antiangiogénicos. Los recientemente conocidos datos de la combinación de atezolizumab y bevacizumab en el ensayo de fase III IMbrave 150 han mostrado no solo un impacto positivo en la supervivencia global de los pacientes en comparación con el tratamiento estándar con sorafenib, sino también un aumento significativo en la tasa de respuestas tumorales (la rama de tratamiento combinado ha alcanzado un 42% de respuestas objetivas).

En definitiva, en los estudios pivotaes de 1.ª línea se ha evidenciado cómo un aumento de la tasa de respuestas objetivas puede llevar asociado un aumento significativo en la supervivencia global (IMbrave150), pero también cómo el aumento de supervivencia global no viene relacionado con una elevada tasa de respuestas antitumorales objetivas (estudio SHARP), e incluso cómo una mayor respuesta no implica una ganancia en supervivencia (estudio Folfox).

La dificultad de predecir un beneficio en términos de supervivencia global en los ensayos de fase III ha lle-

vado al desarrollo y la adopción de los denominados parámetros subrogados, más rápidos y fáciles de determinar. Los más comúnmente usados en oncología se basan en la evaluación radiológica de la respuesta tumoral de acuerdo con criterios radiológicos, y son esencialmente la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) y la tasa de respuestas objetivas. Asimismo, para la evaluación de la respuesta en CHC se han propuesto diferentes criterios radiológicos. Aunque los criterios basados en la medición de la porción “viable” del tumor (por ejemplo, mRECIST) son superiores a los basados en la medición del tumor completo (por ejemplo, RECIST 1.1) en la evaluación de la eficacia de los tratamientos locoregionales, su superioridad en la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico aún no ha sido validada y aceptada de manera universal. A pesar de las diferencias metodológicas y de una menor coincidencia a la hora de determinar los pacientes en respuesta al tratamiento, los criterios RECIST 1.1 y mRECIST parecen coincidir ampliamente en los casos de progresión tumoral; por tanto, no difieren en la determinación de potenciales parámetros subrogados de supervivencia como son SLP y TTP.

La elección de los criterios específicos de respuesta a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento sistémico del hepatocarcinoma en términos de respuestas objetivas, así como el uso de los parámetros subrogados como la SLP y el TTP para predecir el beneficio esperable en supervivencia de los pacientes, permitirán en los próxi-

mos años una mejora en el diseño de los estudios y una mejor valoración de la importancia de las respuestas antitumorales, incluyendo aquellos casos en los que la respuesta lograda es una prolongada estabilización de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, et al. LBA3 ‘IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl. 9).
2. Dae-Won Lee, Myoung-Jin Jang, Kyung-Hun Lee, et al. TTP as a surrogate endpoint in advanced hepatocellular carcinoma treated with molecular targeted therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit J Can* 2016;115:1201-5.
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. *The Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-9.
5. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
6. Terashima T, Yamashita T, Toyama T, et al. Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Liver Cancer* 2019;8:130-9.

Melanoma BRAF mutado: ¿es la elección del inhibidor de BRAF la clave de la eficiencia?

TERESA PUÉRTOLAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Aproximadamente el 50% de los melanomas presentan una mutación en BRAF, lo que provoca una activación de la vía RAS/RAF/MEK/ERK que favorece el crecimiento tumoral e inhibe la apoptosis. Esto tiene una serie de implicaciones terapéuticas, ya que disponemos de fármacos que son capaces de inhibir de forma específica esta proteína mutada.

El primero de los inhibidores de BRAF que se desarrolló fue el vemurafenib, y posteriormente apareció el dabrafenib. Ambos se compararon con el tratamiento estándar disponible en ese momento, que era la quimioterapia (QT) con dacarbacina (DTIC). En el ensayo BRIM-3, el inhibidor de BRAF fue superior a la QT en tasa de respuestas (48% para vemurafenib frente a 5% para DTIC), en mediana de supervivencia libre de progresión (SLP): 5,3 meses para vemurafenib frente a 1,6 meses para DTIC, y en supervivencia global (SG): 12,5 meses para vemurafenib frente a 9,5 meses para la QT. En cuanto al dabrafenib, en el ensayo BREAK-3, la mediana de SLP fue de 6,7 meses frente a 2,9 meses con DTIC, y la mediana de SG fue de 18,2 meses para dabrafenib y 15,6 meses para dacarbacina (HR 0,76).

Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de BRAF se asocia con la adquisición de resistencias a los 6-7 meses del inicio del tratamiento tras una respuesta inicial. En estudios preclínicos se describió que la asociación precoz de un inhibidor de MEK al tratamiento podía revertir esa resistencia. Así, se llevaron a cabo diversos ensayos clínicos de fase III en los que se comparaba la eficacia de un inhibidor de BRAF en monoterapia frente a un inhibidor de BRAF combinado con un inhibidor de MEK. En la tabla I se resumen los principales datos de eficacia de estos ensayos fase III.

Como podemos apreciar, el mayor porcentaje de respuestas (70%) lo obtenemos con la combinación de vemurafenib + cobimetinib; sin embargo, la mayor

mediana de SLP (14,9 meses) y SG (33,6 meses) la encontramos con el tratamiento con encorafenib + binimetinib. Como bien sabemos, este análisis comparativo de los ensayos no es adecuado, ya que no se realizaron en el mismo periodo de tiempo ni las características de las poblaciones son las mismas. Así, en el ensayo CoBRIM, el 46% de los pacientes tratados con la combinación presentaban una elevación de la LDH, que es factor de mal pronóstico, mientras que en el estudio COMBI-d eran el 37% y en el ensayo COLUMBUS solo del 29%. Estas diferencias no sabemos si podrían explicar ese mayor beneficio en SLP y SG. Se ha postulado que este beneficio de supervivencia en el ensayo COLUMBUS podría ser debido a que encorafenib es un inhibidor de BRAF muy selectivo, inhibiendo solo las células que presentan la mutación BRAF, y con una vida media de disociación 10 veces superior a la de dabrafenib o vemurafenib, lo que permite mantener la inhibición durante un mayor periodo de tiempo. Sin embargo, no disponemos de ensayos comparativos que nos muestren cuál de los tratamientos es más eficaz.

Otro aspecto a tener en cuenta es la toxicidad. En todos los estudios, más del 90% de los pacientes sufrieron algún acontecimiento adverso. Los más frecuentes eran: diarreas, vómitos, *rash*, fotosensibilidad, artralgias y elevaciones de transaminasas y de la creatinquinasa. La mayor parte de ellos fueron manejables con reducción de dosis y en pocas ocasiones obligaron a suspender el tratamiento por toxicidad (21% en co-BRIM, 16% en COMBI-v, 14% en COMBI-d y 15% en el COLUMBUS).

Sin embargo, en el caso que nos ocupa, que es la eficiencia del tratamiento, nos encontramos frente a fármacos con una eficacia y toxicidad similares, por lo que el tratamiento más eficiente será aquel que presente una mejor relación coste-efectividad.

TABLA I

ENSAYOS CLÍNICOS EN MELANOMA METASTÁSICO EN LOS QUE SE EVALÚA LA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE BRAF Y DE MEK FRENTE A UN INHIBIDOR DE BRAF EN MONOTERAPIA

<i>Ensayo</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Tasa de respuesta</i>	<i>Mediana SLP (meses)</i>	<i>Mediana de SG (meses)</i>
CoBRIM	V frente a V + C	50% V frente a 70% V + C	7,2 m V frente a 12,6 m V + C	17,4 m V frente a 22,5 m V + C
COMBI-v	V frente a D + T	51% V frente a 64% D + T	7,3 m V frente a 11,4 m D + T	18 m V frente a 25,6 m D + T
COMBI-d	D frente a D + T	55% D frente a 68% D + T	8,8 m D frente a 11 m D + T	18,7 m D frente a 25,1 m D + T
COLUMBUS	V frente a E frente a E + B	41% V frente a 52% E frente a 64% E+B	7,3 m V frente a 9,6 m E frente a 14,9 m E + B	16,9 m V frente a 23,5 m E frente a 33,6 m

V: vemurafenib; V + C: vemurafenib + cobimetinib; D: dabrafenib; D + T: dabrafenib + trametinib; E: encorafenib; E + B: encorafenib + binimetinib; m = meses.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1315-27.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM).; American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; Chicago, USA. 9013. p. 9013. Abstracts.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28:1631-9.
- McArthur GA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-Year survival update of cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Presented at SMR 2019.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.6):vi552-vi87.
- Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010;18:683-95.

Estrategias para buscar los largos supervivientes con la inmunoterapia

IVÁN MÁRQUEZ RODAS

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

Los datos de los estudios CHECK-MATE 067 (1) y KEYNOTE-006 (2) nos permiten hablar claramente de largos supervivientes, teniendo en cuenta los datos de supervivencia global a 5 años del 44% de los pacientes con nivolumab (1), de cerca del 39% para pembrolizumab (teniendo en cuenta que este estudio permitía pacientes en segunda línea) (2) y del 52% con la combinación de ipilimumab + nivolumab (1).

Si bien estos resultados superan las expectativas que hace menos de una década podíamos tener, siempre hay que buscar mejorarlos (estrategias prospectivas), así como estudiar qué características tienen los pacientes que mejores resultados tienen (estrategias retrospectivas).

Para las estrategias prospectivas, están llevándose a cabo múltiples ensayos clínicos basados en combinaciones de anti-PD1 con otras moléculas. Por desgracia, dos de ellos, la combinación de pembrolizumab con epacadostat (3) y la combinación de atezolizumab con cobimetinib (4), no han demostrado superioridad frente a pembrolizumab. Estamos a la espera de resultados de otros ensayos.

Las estrategias retrospectivas basadas en el análisis de las características de los pacientes de ensayos clínicos aleatorizados o del conjunto de ellos (*pool analysis*) de largos supervivientes, así como las de los pacientes a los que por desgracia no les funciona el tratamiento, aunque resulta difícil constituir una herramienta para la toma de decisiones, sí que puede servirnos para establecer hipótesis o selección de pacientes con dichas características de mejor o peor pronóstico que optimicen el diseño de los ensayos clínicos futuros.

Podemos destacar tres características que, posiblemente, van a predecir una mejor o peor respuesta a inmunoterapia:

1. ECOG del paciente: la gran mayoría de estudios excluyen pacientes con ECOG de 2 o mayor. El estudio CHECK-MATE 172 analiza a pacientes con ECOG de 2 de forma prospectiva tratados con nivolumab tras ipilimumab, junto con otras características basales que podrían definirse como de mal pronóstico (metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes o reacciones adversas graves a ipilimumab previo). El ECOG 2 o mayor es claramente el factor de peor pronóstico (5).
2. LDH basal antes de tratamiento: en el estudio CHECK-MATE 067 se estableció una comparación entre pacientes con niveles de LDH normales frente a niveles elevados, y se confirmó un peor pronóstico en los pacientes con LDH elevada (especialmente si es mayor de 2 veces la normalidad) y apuntando a un posible mayor beneficio diferencial de la combinación de ipilimumab + nivolumab frente a nivolumab en pacientes con LDH elevada (6). Por el contrario, los pacientes con una LDH normal o inferior a lo normal y que, además, tenían menos de 3 sitios metastásicos, tenían un mejor pronóstico (6).
3. Tipo de respuesta: la respuesta completa se asoció claramente a un mejor pronóstico, y las cifras de supervivencia global eran relativamente parecidas, independientemente del tratamiento recibido. Por ello, se apunta a la respuesta completa como un posible predictor de supervivencia (6).

Otras características, tales como firmas de expresión génica, carga mutacional, microbiota y estado de BRAF, así como la toxicidad asociada a la inmunoterapia, se han

explorado como posibles factores predictivos de una mejor supervivencia con inmunoterapia y serán discutidos en la presentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535-46.
2. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239-51.
3. Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epcadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):108-108.
4. Arance AM, Gogas H, Dreno B, et al. LBA69Combination treatment with cobimetinib (C) and atezolizumab (A) vs pembrolizumab (P) in previously untreated patients (pts) with BRAFV600 wild type (wt) advanced melanoma: Primary analysis from the phase III IMspire170 trial. *Ann Oncol* 2019;30(mdz394.066). DOI: 10.1093/annonc/mdz394.066
5. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer* 2019; 121:144-53.
6. Long GV, Hodi SF, Chiarion-Sileni V, et al. Characteristics of long-term survivors and subgroup analyses with combination nivolumab plus ipilimumab for advanced melanoma (CheckMate 067). Presented at: the 16th International Society for Melanoma Research Congress; November 20-23, 2019; Salt Lake City, UT.

La inmunoterapia como tratamiento clave del paciente con melanoma: del estadio III al estadio avanzado

EVA MUÑOZ COUSELO

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El melanoma constituye el tipo de cáncer dermatológico más letal, tras el carcinoma de células de Merkel: supone en torno a un 2,3% del total de los diagnósticos de cáncer en España, con 5000 nuevos casos al año (1). La tasa de incidencia ajustada por 100000 habitantes se sitúa entre 5,2-8,6 nuevos casos/año para el total de población, mostrando una incidencia creciente. Por otra parte, la mortalidad por melanoma estimada en nuestro país para el año 2012 fue de 967 casos (1). Aunque la mayor parte de los melanomas se diagnostican en fases tempranas, un porcentaje nada desdéniable de los mismos (19-25%) recidivan y/o debutan en situación avanzada local/regional y/o a distancia.

Hasta el año 2010, el tratamiento sistémico del melanoma metastásico se basaba fundamentalmente en quimioterapia, si bien los resultados se consideraban globalmente decepcionantes, con medianas de supervivencia de 6-9 meses (2). Sin embargo, en los últimos años hemos asistido a una revolución en la terapia sistémica del melanoma de la mano de terapias dirigidas y de la moderna inmunoterapia.

La inmunoterapia está cambiando de una manera radical el panorama de la oncología en general, y el melanoma es uno de los tumores que más se benefician de esta estrategia de tratamiento. En el contexto adyuvante, ipilimumab demostró por primera vez en pacientes afectos de melanoma en estadio III un claro beneficio en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global en comparación con placebo. Desde entonces, los anticuerpos anti-PD-1 han mostrado un 50% reducción en el riesgo de recurrencia en comparación con placebo (pembrolizumab) en pacientes afectos de estadio III y una reducción del 35% en comparación con ipilimumab (nivolumab) para melanoma resecaado en estadio III y IV resecaado. Estos dos últimos fármacos han pasado a ser un estándar de tratamiento en el contexto adyuvante para pacientes BRAF mutados o no mutados (3). En el contexto metastásico, el estándar de tratamiento basado en inmunoterapia es el uso de un agente anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab). Las mejoras en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global relacionadas con esos tratamientos no tienen precedentes, mostrando en torno a 5 años tasas de supervivencia global de entorno el 43-44%. Sin embargo, la eficacia de la inmunoterapia en el entorno

metastásico se puede mejorar aún más en algunos grupos de pacientes combinando estos anticuerpos con el agente anti-CTLA4 ipilimumab, en donde se han reportado datos de supervivencia global a 5 años con un 52% de pacientes vivos y en muchos casos, incluso, sin necesidad de tratamiento subsecuente o actual (4,5).

No cabe duda de que el futuro del tratamiento del melanoma todavía está evolucionando y la esperanza y el mayor desafío para el futuro es comprender la inmunobiología de los tumores con resistencia primaria o adquirida a anti-PD-1 o anti-CTLA-4 y desarrollar nuevas terapias inmunes efectivas adaptadas a las necesidades de cada individuo con el fin de poder lograr un beneficio clínico a largo plazo. Los objetivos adicionales incluyen también: la integración óptima de la terapia inmune con las terapias no inmunes, el desarrollo y la validación de biomarcadores predictivos en el entorno metastásico y biomarcadores pronósticos y predictivos mejorados para el entorno adyuvante y neo adyuvante. No podemos olvidar tampoco la relevancia de la toxicidad y, por ello, otros objetivos a cumplir son comprender los mecanismos de aparición de la toxicidad, disminuir su incidencia y optimizar la duración de la terapia con inmunoterapia. Y es que sin duda en melanoma, ¡lo mejor está por llegar!

BIBLIOGRAFÍA

1. Galceran J, Amijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19(7):799-825. DOI: 10.1007/s12094-016-1607-9
2. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26(4):527-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837
3. Livingstone A, Agarwal A, Stockler MR, et al. Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2020;27(2):571-84. DOI: 10.1245/s10434-019-07963-y
4. Cohen JV, Buchbinder EI. The Evolution of Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(12):106. DOI: 10.1007/s11912-019-0858-3
5. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2019;25(17):5191-201. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1550

Evidencia y experiencia: cómo optimizar el tratamiento de los sarcomas de partes blandas

JOSEFINA CRUZ JURADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Hasta la actualidad, la evolución del tratamiento de los sarcomas de partes blandas ha cambiado muy poco. Desde la introducción de la adriamicina a principios de los años setenta, ha sido, y sigue siendo, el tratamiento de elección en la primera línea en los sarcomas de partes blandas irresecables. En los años ochenta, se añadieron al arsenal terapéutico la dacarbacina, al inicio de la década, y la ifosfamida al final. Posteriormente, tuvieron que pasar casi 30 años —hasta el año 2007— para que se aprobara un nuevo fármaco: trabectedina. Desde entonces, Pazopanib, en 2012, y eribulina, en 2016, se han incorporado a la lista de fármacos aprobados para su uso en enfermedad avanzada. En 2017, tras un fase Ib-II, olaratumab en combinación con adriamicina sorprende por conseguir, tras casi 40 años de reinar en solitario en la primera línea, una mejoría en supervivencia global que obliga a las agencias americana y europea a dar la aprobación acelerada condicionadas por los resultados finales del fase III, que, desgraciadamente, en enero de 2019 no confirma esta ventaja, por lo que se retira su autorización.

El futuro persigue nuevos fármacos más dirigidos según características moleculares de los diferentes subtipos que componen los sarcomas de partes blandas. Existen múltiples estudios de fase I-II con diferentes terapias y combinaciones que incluyen inmunoterapia, vacunas, inhibidores de tirosina quinasa, terapias dirigidas y nuevos agentes quimioterápicos.

Al expandirse las posibilidades terapéuticas, los oncólogos especialistas en sarcomas se ven condicionados con la experiencia a manejar al paciente adecuado, en el lugar adecuado, en el momento adecuado y con el diagnóstico adecuado, definiendo el subtipo histológico correcto, que ayudará a establecer la secuencia terapéutica adecuada, adaptando el esquema al paciente de forma individualizada y teniendo en cuenta el deseo del paciente. En la investigación de esta patología, la búsqueda de terapia dirigidas a dianas específicas de subtipos específicos de sarcomas de partes blandas ha mostrado resultados positivos (Tabla I). Es por ello que los estudios de fase II actualmente en marcha siguen esta misma línea, para encontrar en cada caso el mejor tratamiento que mejore la cantidad y la calidad de vida.

TABLA I

<i>Histología</i>	<i>Diana</i>	<i>Agente</i>
Gist	Kit/PDGFR	Imatinib
Dermatofibrosarcoma protuberans	T(17-22)PDGFR	Imatinib
PEComa	mTor/TSC1/2	Inhibidores rapamicina
T cel gigantes óseo	Rank/Rankl	Denosumab
TVNP	T(1-2)CSF-1	AntiCSF-1
Tumor miofibrilístico Inflamatorio	Alteraciones ALK	Crizotinib
Sarcoma alveolar	VEGFR?	Anto-VEGFR

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Blay JY. Getting up to date in the management of soft tissue sarcoma. *Futur Oncol* 2018;14(10s):3-13.
2. Demetri GD, Von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter trial: *J Clin Oncol* 2016;34(8):786-93.
3. Le Cesne A. Making the best of available options for optimal sarcoma treatment. *Oncology* 2018;95(Suppl.1):11-20. DOI: 10.1159/000494861
4. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomized, open label, multicenter phase III trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629-37.
5. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9289):1879-86.

Inhibidores de CDK. Cambiando el paradigma de la primera línea en cáncer de mama RE+/HER2-

JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ, JESÚS FUENTES ANTRAS

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

Alrededor del 70% de los tumores infiltrantes de mama tienen sobreexpresión de los receptores de estrógenos (RE+) sin tener expresión de la proteína HER2 (HER2 negativos). Respecto al estadio metastásico (Estadio IV), el 5% de las pacientes debuta con la enfermedad en este estadio, a lo que hay que sumar que 1 de cada 4 pacientes diagnosticadas en estadios precoces presentarán recurrencia a distancia a pesar del tratamiento inicial. Por esta razón, un porcentaje de las pacientes con cáncer de mama RE+/HER2- en estadio IV no habrán recibido terapia hormonal previa (pacientes con cáncer avanzado *de novo*), mientras que las pacientes con recidivas de estadios iniciales habrán sido expuestas a terapias endocrinas previas durante la adyuvancia.

La terapia endocrina es el pilar terapéutico para el cáncer de mama metastásico RE+/HER2-, tanto por su eficacia como por su seguridad. El tratamiento quimioterápico en primera línea representa una opción exclusivamente en pacientes no candidatas al tratamiento hormonal inicial, como son las situaciones clínicas de crisis visceral amenazante para la vida. Esta cohorte de pacientes con crisis visceral no fue incluida en los estudios clínicos actuales de cáncer de mama metastásico y, por lo tanto, desconocemos el beneficio de los nuevos agentes inhibidores CDK en esta población.

El objetivo del tratamiento endocrino consiste EN interferir la síntesis de estrógenos o bien interferir su actividad (Tabla I). Tenemos suficiente evidencia de que en las pacientes premenopáusicas debemos suprimir la función ovárica (con análogos de LHRH o con doble anexectomía), además de añadir las terapias endocrinas antitumorales. También conocemos que los inhibidores de aromatasa (NSAI) son más eficaces que tamoxifeno como primera línea del cáncer de mama RE+/HER2-, así como que un degradador selectivo del receptor de estrógenos (SERD) (fulvestrant) también representaba una opción en la primera línea del cáncer de mama avanzado.

A pesar del beneficio del tratamiento endocrino en monoterapia, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico RE+/HER2- finalmente experimentarán una progresión sistémica de su enfermedad que supondrá un compromiso de su vida. 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.

Una de las principales líneas para revertir la resistencia endocrina ha sido interferir las rutas del control del ciclo celular y de la supervivencia celular. Ciclina D1 y CDK 4/6 son proteínas con una función biológica muy relevante en el control del ciclo celular. Estradiol esti-

TABLA I
TERAPIA ENDOCRINA PARA EL CÁNCER DE MAMA RE+

Análogos de LHRH	Disminuyen la producción ovárica de estrógenos en mujeres premenopáusicas
Inhibidores de la aromatasa	Disminuye la síntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas
SERM (tamoxifeno)	Se unen al receptor e interfieren su actividad
SERD (fulvestant)	Se unen, interfieren la actividad y degradan el receptor estrogénico

mula la expresión de la ciclina D1, activa las CDK4-6 y facilita la progresión celular. Se han buscado inhibidores de CDK4-6 (CDK-i) para restaurar el control del ciclo celular.

Se han desarrollado 3 CDK-i (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) que, en combinación con terapia endocrina,

han demostrado incrementar, de forma estadísticamente significativa y clínicamente manejable, la supervivencia libre de progresión (DFS), la tasa de respuestas objetivas (ORR) e, incluso en algún escenario, la sobrevida global (OS) de las pacientes con cáncer de mama metastásico RE+/HER2- (1-5) (Tabla II).

TABLA II
RESUMEN DE LOS EECC DE FASE III CON CDK-I EN COMBINACIÓN CON TERAPIA ENDOCRINA
EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO ER+/HER2-

<i>Estudio</i>	<i>Población</i>	<i>CDK-i</i>	<i>Combinación</i>	<i>DFS</i>	<i>ORR</i>	<i>OS</i>	<i>QOL</i>	<i>Referencia</i>
PALOMA-2	Posmenopáusicas	Palbociclib	NSAI	Mejor	Mejor	NA	Igual	1
MONALEESA-2	Posmenopáusicas	Ribociclib	NSAI	Mejor	Mejor	NA	Igual	2
MONARCH-3	Posmenopáusicas	Abemaciclib	NSAI	Mejor	Mejor	NA	Igual	3
MONALEESA-7	Premenopáusicas	Ribociclib	NSAI + SO	Mejor	Mejor	Mejor	Mejor	4
MONALEESA-3	Posmenopáusicas	Ribociclib	Fulvestrant	Mejor	Mejor	Mejor	Igual	5

NSAI: inhibidor de aromatasas no esteroideo; SO: supresión ovárica; DFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; NA: no disponible; QOL: calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48.
3. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46.
4. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-16.
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 [Epub ahead of print].

La importancia de la mutación PIK3CA en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la paciente con CMM HR+ HER2-

FERNANDO MORENO, ALICIA DE LUNA, ARACELI PRIEGO, JESÚS FUENTES

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

El cáncer de mama con expresión de receptores hormonales representa aproximadamente el 75% de los casos diagnosticados. A pesar de que el tratamiento hormonal es el pilar del tratamiento, las pacientes acaban por desarrollar resistencia. Entre los mecanismos de resistencia identificados se encuentran la activación constitutiva del receptor estrogénico, así como la activación de vías alternativas como RAS/MAPK, NF κ B, o PI3K/AKT/mTOR. La vía de fostatidilinositol 3-quinasa (PI3K) comprende una familia de enzimas de señalización intracelular con tres puntos de control fundamentales (PI3K, AKT y mTOR). Esta vía está frecuentemente alterada en el cáncer de mama debido a mutaciones somáticas de PIK3CA (36%), PIK3R1 (3%), PTEN (3%) y AKT (2%) (1).

PI3K es un heterodímero compuesto por una subunidad regulatoria y otra catalítica. Existen 4 isoformas de la subunidad catalítica, cada una de las cuales está codificada por diferentes genes. La isoforma α de PI3K codificada por el gen *PIK3CA* es la más frecuentemente alterada en cáncer de mama. De este modo, en función de la selectividad de inhibición de PI3K, se clasifican en paninhibidores o inhibidores no selectivos como buparlisib y, por otra parte, inhibidores selectivos de la isoforma α como alpelisib.

Buparlisib ha sido desarrollado en combinación con fulvestrant tras progresión a inhibidores de aromatasa en el estudio BELLE-2 y tras progresión a inhibidores de aromatasa y everolimus en el estudio BELLE-3 (2,3). En el primero de ellos se demostró el beneficio de la combinación de buparlisib con fulvestrant tanto en la población general como en los tumores con activación de la vía PI3K determinada en tejido. Sin embargo, en el análisis en DNA tumoral circulante (ctDNA), el beneficio se restringió a aquellas pacientes con mutaciones de PIK3CA. El estudio BELLE-3 confirmó la actividad de buparlisib y mostró tanto el valor predictivo de análisis

mutacional en tejido y en plasma de las mutaciones de PIK3CA. Sin embargo, buparlisib se asocia a un porcentaje elevado de efectos adversos, ocasionando hipertransaminasemia de grado 3-4 en un 40% de las pacientes y alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad...) en un 10% de las pacientes, lo que limita su administración en la práctica clínica.

Alpelisib es un inhibidor específico de la isoforma α de PI3K que ha mostrado actividad en cáncer de mama con mutación de PIK3CA tanto en modelos preclínicos como en un estudio de fase I en combinación con fulvestrant, con un 29% de respuestas en una cohorte muy pretratada de pacientes. Esta actividad ha llevado al desarrollo del estudio de fase III aleatorizado SOLAR-1, que comparó alpelisib (300 mg/día) más fulvestrant con placebo + fulvestrant en pacientes con cáncer de mama RH + HER- previamente expuestas a una terapia hormonal. Las pacientes fueron incluidas en dos cohortes en función del estatus mutacional de PIK3CA analizado por PCR en tejido. El objetivo principal del estudio fue demostrar una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en la cohorte de pacientes con mutación de PIK3CA; los objetivos secundarios eran la supervivencia global, el porcentaje de respuestas y la seguridad. Se incluyeron un total de 572 pacientes, de las que 341 presentaban mutaciones en PIK3CA. En la cohorte de pacientes con mutación de PIK3CA, se observó una mejoría en el brazo de alpelisib y fulvestrant frente a el brazo de placebo y fulvestrant tanto en términos de SLP (11 frente a 5,7 meses; HR 0,65; IC 95%, 0,50 a 0,85; $p < 0,001$) como de porcentaje de respuestas (26,6% frente a 12,8%). Este beneficio fue observado exclusivamente en la cohorte de pacientes con mutación de PIK3CA, sin que se observara mejoría en la cohorte de pacientes *wild-type*. Los efectos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la hiperglucemia (36,6% frente a 0,7%), *rash* (9,9% frente a 0,3%), diarrea (6,7%

frente a 0,3%) en el brazo de alpelisib y placebo, respectivamente. Este mayor porcentaje de efectos adversos condujo a la interrupción del tratamiento con alpelisib en el 25% de los casos frente al 4,2% en el brazo de placebo (4). Además del análisis de las mutaciones en tejido, se recogieron básicamente muestras de ctDNA que fueron analizadas por PCR para evaluar retrospectivamente como objetivo secundario la SLP en función del estatus mutacional de PIK3CA. El tratamiento con alpelisib se asoció a una mejoría en la SLP en pacientes con mutación de PIK3CA determinada en plasma, lo que demuestra la utilidad del análisis de ctDNA en la selección de pacientes candidatas a tratamiento y la confirmando la robustez de los resultados del objetivo primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaklamani VG, Richardson AL, Arteaga CL. Exploring Biomarkers of Phosphoinositide 3-Kinase Pathway Activation in the Treatment of Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2019;24(3):305-12.
2. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):87-100.
3. Baselga J, Im S-A, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):904-16.
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.

Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama HER2+

MANUEL RUIZ BORREGO

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 + constituye un paradigma del tratamiento dirigido en cáncer de mama. El uso de un anticuerpo monoclonal —trastuzumab— añadido a la quimioterapia demostró un beneficio en pacientes metastásicas que expresaban una diana específica: el receptor HER2 (1); de esta manera se inicia con cimientos muy sólidos un nuevo edificio terapéutico para las pacientes con cáncer de mama HER2+. En este edificio han aparecido en estos años otros elementos que podemos considerar tratamientos dirigidos: lapatinib (2), pertuzumab (3), T-DM1 (4) y neratinib (5).

Aunque lo conseguido es importante, en los últimos 15 años han ido publicándose estudios que han demostrado incrementos sucesivos tanto en términos de supervivencia libre de progresión como en supervivencia global. El ensayo CLEOPATRA (3) ha sido la última aportación de interés. En este sentido, la adición de pertuzumab al trastuzumab y a la quimioterapia consigue una mediana de supervivencia global de casi 5 años en la primera línea de tratamiento de enfermedad, pero está claro que tiene camino por recorrer: todavía las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo tienen como causa de su muerte habitualmente esta patología; es decir, siguen produciéndose situaciones de progresión de la enfermedad tras un primer control.

En segunda línea de tratamiento después de la introducción de lapatinib añadido a capecitabina (2), se sitúa la irrupción de un nuevo concepto de terapia: los anticuerpos conjugados (4); es decir, la unión de un citotóxico al anticuerpo que se unirá, a su vez, al receptor de membrana, con lo que se produce una entrada dirigida del citotóxico dentro de la célula tumoral con una mayor eficacia y menor toxicidad del mismo. Este concepto ha abierto la puerta a nuevas aproximaciones terapéuticas.

Sobre estos cimientos a los que nos hemos referido, tenemos que seguir construyendo un edificio sólido

de realidades para las pacientes, y lo cierto es que la construcción sigue avanzando con nuevos avances en conocimiento y resultados terapéuticos.

De manera reciente, además de la introducción de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2 positivos, se han producido avances en la definición de enfermedad HER2: ya hemos empezado a utilizar el concepto de enfermedad HER2 *enriched* (6), que puede beneficiar a mujeres que desde el punto de vista de IHQ son HER2 negativas, pero que pueden responder a algunas terapias dirigidas anti-HER2-.

En cuanto a las nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad avanzada HER2+, podríamos dividir las en nuevos anticuerpos, nuevos anticuerpos conjugados, inhibidores de tirosina quinasa recientes y empleo de *cross-talk* de la vía HER2 con otras vías de señalización celular o combinaciones terapéuticas novedosas: margetuximab (7) es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 cuya fracción Fc (Fig. 1) ha sido optimizada para aumentar la actividad antitumoral, mejorando la citotoxicidad mediada por células.

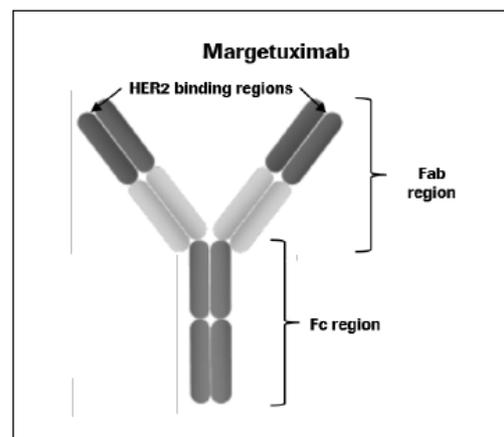


Fig. 1.

En cuanto a los anticuerpos conjugados que podríamos llamar de segunda generación, es trastuzumab deruxtecán el que ha aportado mayor evidencia en cuanto a su eficacia de manera reciente, demostrando actividad en un estudio de fase II para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han sido tratadas previamente con TDM1 (8). Tucatinib es un inhibidor tirosina quinasa altamente selectivo para el dominio quinasa del receptor. En un estudio aleatorizado doble ciego en el que se incluyen pacientes metastásicas con una mediana de 4 líneas previas y con más de un 48% de pacientes con enfermedad cerebral, la combinación de trastuzumab, capecitabina y tucatinib consigue una SLP DE 7,8

meses frente a los 5,6 meses del grupo sin tucatinib. La supervivencia global mediana fue de 21,9 meses frente a 17,4 meses (9) (Fig. 2). Otras aproximaciones novedosas para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico incluyen el uso de abemaciclib en pacientes con enfermedad triple positiva (7), la combinación de TDM1 y neratinib y el uso de fármacos inhibidores de pi3k, como MEN 1611, para mujeres HER2 positivas con mutación PI3K (estudio PRECISE en reclutamiento) (7). Finalmente, otra opción también prometedora es la combinación de la terapia dirigida HER2 con inhibidores de *checkpoints* inmunes: trastuzumab-durvalumab, trastuzumab-pembrolizumab, etc.

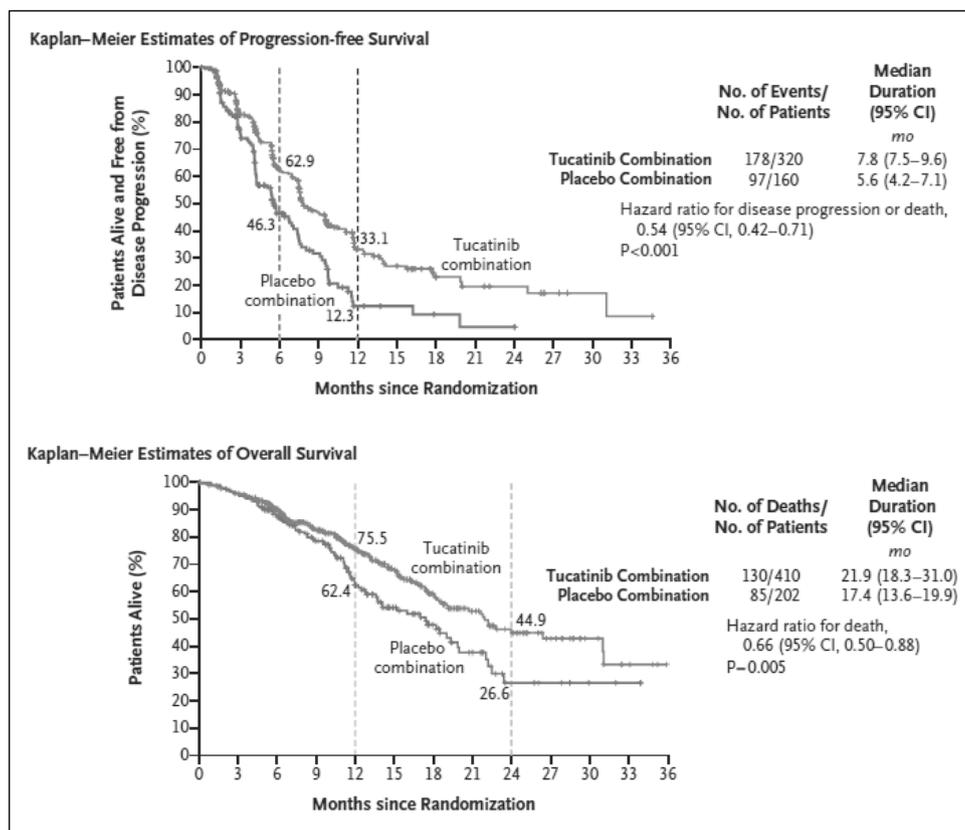


Fig. 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, 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.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1847-8.
- Tiwari SR, Mishra P, Abraham J. Neratinib, A Novel HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Breast Cancer* 2016;16(5):344-8.
- Prat A, Cheang MC, Galván P, et al. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated with Letrozole with or without Lapatinib. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1287-94.
- ClinicalTrials.gov
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecán in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 Dec 1. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Engl J Med* 2019 Dec 11. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.

Avances de la inmunoterapia en estadios tempranos de cáncer de mama triple

BEGOÑA BERMEJO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Instituto de Investigación Sanitaria (Incliva). GEICAM. CIBERONC. Valencia

El cáncer de mama (CM) sigue siendo un problema de salud pública dada su elevada incidencia, si bien es cierto que la supervivencia de las pacientes con CM ha mejorado en esta última década. Se han producido mejoras sustanciales en la tasa de curación, así como en las tasas de supervivencia global, en el caso de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Este aumento en la supervivencia se ha obtenido fundamentalmente gracias a los avances en las estrategias de tratamiento en los subtipos HER2 + y Luminal, mientras que, desafortunadamente, el subgrupo triple negativo (TN) sigue siendo el de peor pronóstico.

El cáncer de mama TN sigue siendo “un cajón de sastre” en el que se incluyen todos los CM que no sobreexpresan HER2 ni receptores hormonales. Dentro de los CMTN existen tumores con una biología, evolución, pronóstico y estrategia terapéutica diferentes. A esta falta de un mejor conocimiento de este subgrupo desde el punto de vista biológico se suma la ausencia de dianas terapéuticas y, por tanto, de estrategias de tratamiento eficaces, a parte de la ya clásica quimioterapia. Afortunadamente, para cerrar esta década se han comunicado datos esperanzadores de una nueva estrategia de tratamiento para este subgrupo de pacientes: la inmunoterapia, una estrategia de tratamiento que desde hace años está incorporada como estándar en el tratamiento de otros tumores, como el melanoma o el cáncer de pulmón.

Hasta la fecha solo había demostrado eficacia en el tratamiento del CM avanzado TN con expresión de PDL1 (Impassion -130), datos comunicados en ESMO2018, pero no en el tratamiento del CM en estadio precoz. En este último año se han comunicado los datos de dos grandes ensayos de fase III para el tratamiento en estadio inicial de pacientes con CMTN: el Keynote 522 (ESMO 2019) y el Neotrip (SABCS 2019). Previamente se habían comunicado datos de EC de fase II con durvalumab: el GeparNuevo, que sugería una mejora en las

tasas de respuesta al asociar durvalumab a un esquema de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos. Estos dos estudios de fase III, aunque ambos en el escenario neoadyuvante, tienen un diseño, una estrategia terapéutica y unos objetivos diferentes.

El Keynote 522 es un estudio de fase III con una aleatorización 2:1 que explora el beneficio de asociar pembrolizumab a un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante secuencial con taxanos y platinos, seguido de antraciclinas y ciclofosfamida, continuando con pembrolizumab frente a placebo como tratamiento adyuvante tras la cirugía (un total de 9 ciclos). Los objetivos principales de este estudio fueron respuesta patológica completa pCR (ypT0/Tis ypN0) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). No se seleccionaban por estatus de PDL1, si bien se requería tejido tumoral para su determinación. Este estudio demuestra un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de pCR a favor de la rama de combinación con pembrolizumab; beneficio independiente de la sobreexpresión de PDL-1. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento para obtener datos significativos de beneficio en SLE, aunque los datos hasta ahora muestran una tendencia hacia un beneficio también en términos de supervivencia, todo ello con un buen perfil de toxicidad. El estudio NeoTRIP es un estudio de fase III que compara el uso de nabpaclitaxel-carboplatino durante 8 ciclos como tratamiento neoadyuvante en combinación con atezolizumab frente a placebo, seguido de antraciclinas y ciclofosfamida adyuvante. El objetivo principal, a diferencia del Keynote 522, es SLE, y la pCR es un objetivo secundario. En este estudio se permitía también la inclusión de tumores T4 y localmente avanzados. Hasta la fecha se han presentado solo los datos de la pCR, donde no se demuestra un beneficio en la tasa de pCR al añadir atezolizumab al tratamiento neoadyuvante con nabpaclitaxel-carboplatino. En este caso, se observa una diferencia —aunque

no es estadísticamente significativa— en el beneficio de añadir atezolizumab en la tasa de pCR en los tumores PDL-1+, a diferencia de lo que ocurría en el Keynote 522, donde el mayor impacto en la tasa de pCR de la inmunoterapia se observa en el subgrupo de PDL1-. Por el momento, no podemos decir que este estudio es negativo, ya que la pCR es un objetivo secundario, si bien en el último metaanálisis comunicado que analiza la relación entre pCR y supervivencia se demuestra una correlación entre ambos en el subgrupo de pacientes con CMTN.

En ambos estudios se está pendiente de los resultados de SLE, así como de subestudios de TIL y de estatus de BRCA, entre otros biomarcadores.

Comparando ambos estudios que evalúan el beneficio de la inmunoterapia en el tratamiento del CM precoz TN, nos encontramos resultados diferentes en cuanto a las tasas de respuesta, si bien los esquemas de quimioterapia son diferentes, excluyendo las antraciclinas y la ciclofosfamida en el ensayo Neotrip, agentes quimioterápicos que, según datos previos, estarían entre los agentes más inmunogénicos.

El agente inmunoterápico empleado también es diferente (anti-PD1 frente a anti-PDL1), así como la estrategia de tratamiento adyuvante, algo que puede impactar significativamente en el objetivo principal de ambos estudios: la SLE. También observamos diferencias en el papel de la expresión de PDL1 en términos de tasa de pCR, si bien en ambos casos muestra una correlación con una mayor tasa de pCR con la quimioterapia, pero no predice quién se beneficia de la inmunoterapia.

Según los datos presentados hasta la fecha de ambos estudios, podemos concluir que, en el tratamiento de pacientes con CMTN en estadio precoz, la inmunoterapia neoadyuvante con pembrolizumab asociado a un esque-

ma de quimioterapia secuencial con taxanos y platinos, seguido de antraciclinas y ciclofosfamida, mejora la tasa de pCR, independientemente del estado de PDL-1. Pendiente de conocer los resultados de SLE, así como de los resultados del papel de otros biomarcadores, se convierte en un nuevo estándar de tratamiento neoadyuvante en el CMTN, pendiente de aprobación por las agencias regulatorias.

De momento no podemos decir que el tratamiento con atezolizumab aporte beneficio en tasa de pCR, aunque estamos pendientes de los resultados de SLE.

Quedan aún muchas preguntas por resolver sobre el papel de la inmunoterapia en el escenario neoadyuvante, sobre la duración de la terapia y su papel en la adyuvancia. Asimismo, faltan por identificar biomarcadores, así como su impacto en la supervivencia que, como hemos referido al inicio, es uno de nuestros objetivos fundamentales: aumentar la tasa de curación de nuestras pacientes con CMTN en estadio precoz.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomized phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1279-88. DOI: 10.1093/annonc/mdz1
2. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med* 2019;17(1):90.
3. Oner G, Altintas S, Canturk Z, et al. Triple-negative breast cancer-Role of immunology: A systemic review. *Breast J* 2019; Dec 4. DOI: 10.1111/tbj.13696
4. Schmid P, Chui SY, Emens LA. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(10):987-8. DOI: 10.1056/NEJMc1900150

La oportunidad de la inmunoterapia en el cáncer de mama metastásico triple negativo

DIEGO MALÓN

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la no expresión de receptores hormonales ni HER2, y supone aproximadamente el 15-20% de todos los cánceres de mama. Tienen un peor pronóstico y habitualmente presentan afectación visceral y rápidas progresiones. Hasta el momento, su tratamiento se ha caracterizado por no tener ninguna terapia dirigida específica, con una ventana terapéutica limitada, a diferencia de las HER2 o luminales. La quimioterapia es la única opción de tratamiento.

Hoy en día está profundizándose en la subclasificación molecular con diferentes expresiones génicas con la esperanza de poder trasladar pronto nuevos abordajes terapéuticos dirigidos a nuestra práctica habitual. En la época del renacimiento de la inmunoterapia en cáncer con el descubrimiento de puntos de control del sistema inmune (PD1/PDL1, CTLA4) susceptibles de ser dianas terapéuticas con excelentes resultados en varios tipos de tumores consiguiendo largos supervivientes, en el cáncer de mama también existe una ventana de oportunidad en la que están focalizándose los mayores esfuerzos en investigación. La mayoría de los cánceres de mama son poco inmunogénicos y típicamente tienen baja infiltración linfocitaria. El TNBC se caracteriza por una mayor infiltración linfocitaria tanto en el estroma como intratumoral (lo que sabemos que es factor pronóstico y predictivo de respuesta a inmunoterapia). Especialmente los subtipos inmunomodulatorio y *basal-like* tienen una elevada infiltración de células inmunes, células presentadoras de Ag y una mayor activación de vías de activación inmune. Por otro lado, sabemos que tienen una tasa mutacional más alta (por ejemplo, BRCA1 y 2) y son tumores más inestables genéticamente (otro factor predictivo de respuesta). Además, la capacidad de evasión a la vigilancia inmune —una de las *hallmark* principales en cáncer—, hace que estos tumores acumulen resistencias

a la capacidad citotóxica del sistema inmune a lo largo de su evolución (sobreexpresión de puntos de control inmune con capacidad inhibitoria, células reguladoras, baja expresión MHC, etc.), y es un reto conocerlos y la forma de abordarlos de forma multilateral para optimizar el tratamiento de las pacientes. Inhibidores de puntos de control inmune (anti-Pd1, anti-PDL1, anti-CTLA y LAG3), agentes que actúan sobre el microambiente tumoral o combinaciones que puedan mejorar la exposición antigénica y optimizar su presentación son vías de investigación en marcha especialmente en el TNBC.

El PD-L1 está expresado aproximadamente en el 20-50% de todos los tumores de cáncer de mama y se asocia con un mayor grado histológico, tumores más grandes y ausencia de receptores hormonales. Esta expresión es mayor en TNBC. En nuestra práctica habitual ya disponemos de la primera indicación en 1.ª línea de la enfermedad metastásica en pacientes con expresión de PD1+ con atezolizumab junto con paclitaxel albúmina, con un beneficio discreto, pero significativo, en el objetivo principal (PFS), pero importante impacto en OS y PFS en aquellos tumores que presentaban sobreexpresión de PDL1. Estudios adicionales con pembrolizumab, avelumab o durvalumab en diferentes líneas de tratamiento muestran respuestas habitualmente en torno al 20%. Nuevas estrategias de combinación con otros agentes que permitan abordar las resistencias muestran un posible sinergismo: combinaciones de anti-PD1/PDL1 con anti-CTLA4 (como nivolumab/ipilimumab o durvalumab/tremelimumab), diferentes agentes quimioterápicos o radioterapia u otras terapias dirigidas como inhibidores de PARP. Nuevas moléculas que actúan sobre LAG3, OX-40, células presentadoras de antígenos, macrófagos asociados al tumor, terapias celulares avanzadas o vacunas de Ag único o polivalentes están en desarrollo clínico (Figs. 1 y 2).

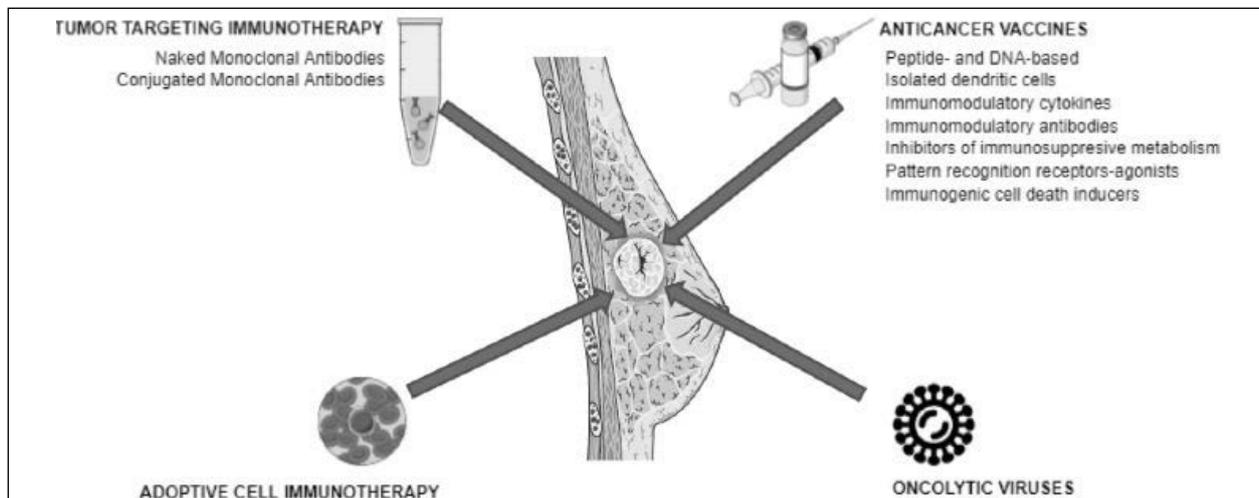


Fig. 1. Modalities of cancer immunotherapy. *Cancers* 2019;11:1822

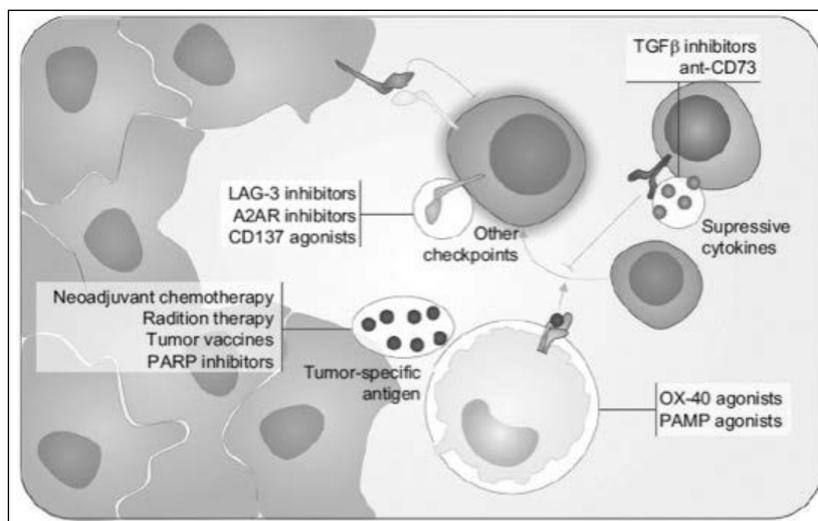


Fig. 2. Emerging immunotherapy targets and combinatorial agents in TNBC. *Cancer Management and Research* 2018:10.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Demaria S, Romano E, Brackstone M, et al. (2019). Immune induction strategies to enhance responses to PD-1 blockade: lessons from the TONIC trial. *J Immunother Can* 2019;7(1):1-4.
- García-Aranda M, Redondo M. Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment. *Cancers* 2019;11(12):1822.
- Oner G, Altintas S, Canturk Z, et al. Triple-negative breast cancer-Role of immunology: A systemic review. *The Breast Journal* 2019.
- Prado-Vázquez G, Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, et al. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. *Scientific Reports* 2019;9(1):1538.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019.
- Vikas P, Borchering N, Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:6823.

Supervivencia global y dolor

PEDRO PÉREZ SEGURA

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Más del 70% de los pacientes con cáncer va a sufrir dolor a lo largo de su evolución. La valoración de este síntoma se ha imbricado de tal manera en el quehacer diario de la consulta de oncología que ningún paciente sale de la vista del médico/enfermera sin que se le haya preguntado si tiene dolor y, en caso afirmativo, por sus características y la terapia a implantar.

Ningún profesional duda de la importancia de un control analgésico correcto y, en la actualidad, disponemos de un arsenal tanto farmacológico como intervencionista que nos permite poder asegurar que ningún paciente con cáncer debe sufrir dolor.

Pero el sufrimiento producido por el dolor va más allá de un mero síntoma físico; los pacientes con dolor mal controlado experimentan una serie de impactos emocionales negativos que complican su calidad de vida, así como la propia adherencia a los tratamientos antineoplásicos.

En la conferencia que voy a desarrollar analizaremos el papel que el dolor tiene más allá de todo lo comentado previamente. Tenemos datos en la actualidad que nos orientan a que el dolor puede afectar a la supervivencia de los pacientes cuando no se controla adecuadamente.

Tenemos datos en diferentes tumores (como el de mama, el de pulmón y el de colon) en los que esta relación no parece clara; sin embargo, en cánceres como el de próstata parece ser un factor pronóstico independiente de supervivencia global.

Los mecanismos moleculares no son bien conocidos, pero se barajan posibilidades como el impacto en la respuesta inmune, la facilidad para el crecimiento tumoral y la disminución de la tolerancia a los tratamientos por parte de los pacientes, así como una sobreactivación de los receptores mu de opioides.

En concordancia con esto, existen datos que asocian positivamente el consumo de opioides con una menor supervivencia (esto podría estar en relación también con que los pacientes con enfermedades más avanzadas son los que suelen consumir más opioides).

En conclusión, a lo largo de mi exposición intentaré arrojar un poco de luz sobre este aspecto tan interesante, como es la relación existente entre el dolor y la supervivencia y sobre la necesidad de seguir trabajando para obtener el mejor control posible del dolor en todos nuestros pacientes.

Naloxegol, una nueva oportunidad en nuestros pacientes

MANOLO COBO DOLS, IRENE LÓPEZ, ALEXANDRA CANTERO, JAVIER DÍAZ, MARTA MUÑOZ, MARÍA LUCÍA GARRIDO, ANA GALEOTE, ANA GODOY, VANESA GUTIÉRREZ, MIGUEL ÁNGEL BERCIANO, ÁLVARO MONTESA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Málaga. IBIMA. Málaga

DEFINICIÓN DE ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES (EIO)

El estreñimiento es el efecto secundario más frecuente asociado al uso de opioides. Hay que definir correctamente el significado de estreñimiento inducido por opioides (EIO) puro. Se referiría al desarrollo de estreñimiento como consecuencia del comienzo del tratamiento con opioide o por aumento de su dosis y sin indicios de estreñimiento previo por otras causas, como estreñimiento funcional u otro tipo de factores desencadenantes, farmacológicos o no farmacológicos (dietéticos, deshidratación, inactividad, etc.). En el caso de pacientes oncológicos, esta definición es más difícil de estructurar por la gran cantidad de factores asociados que coexisten de forma metacrónica y que podrían potenciar la toxicidad gastrointestinal del opioide (1).

EVALUACIÓN CLÍNICA

En todo paciente que inicia un tratamiento con opioides, a lo largo de su proceso, además de en la evaluación de la eficacia analgésica, hay que incidir activamente en la anamnesis sobre preguntas relacionadas con los efectos secundarios de estos fármacos y, por supuesto, en la más frecuente de todas: cómo es el estreñimiento.

Las preguntas incluirían: ¿con qué frecuencia tiene una deposición espontánea? ¿Con qué frecuencia las heces son grumosas o duras? ¿Con qué frecuencia la deposición supone un esfuerzo? ¿Con qué frecuencia tiene deposiciones incompletas? ¿Con qué frecuencia siente sensación de obstrucción en el ano cuando tiene una deposición? ¿Con qué frecuencia usa maniobras manuales (digitación, soporte del suelo pélvico...) para facilitar la deposición?

Las respuestas con respecto a la frecuencia se establecen en los siguientes intervalos: <25% del tiempo, 25-50% del tiempo, 50-75% del tiempo, >75% del tiempo (2).

Para ello, sería conveniente proporcionar al paciente un diario de dolor y deposiciones para que cuantifique/califique el dolor frente al estreñimiento y describa la frecuencia de deposiciones inicial y actual. Además, debe constatar la presencia y la intensidad de otros síntomas, el impacto del estreñimiento sobre la calidad de vida general del paciente, identificar otras fuentes yatrogénicas de estreñimiento y antecedentes de tratamientos no farmacológicos utilizados para el tratamiento del estreñimiento (frecuencia, eficacia, duración, etc.).

ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Una vez hecha una correcta evaluación clínica, deberá definirse si realmente estamos ante un EIO. Para ello, disponemos de los criterios ROMA IV-C6 (3), que deben incluir los siguientes aspectos:

- A.- Nuevos síntomas de estreñimiento o empeoramiento de estos cuando se inicia, se modifica o se incrementa el tratamiento con opioides, que deben incluir ≥ 2 de los siguientes:
 - A.1. Esfuerzo en > 25% de las defecaciones.
 - A.2. Heces grumosas o duras (BSF 1-2) en > 25% de las defecaciones.
 - A.3. Sensación de evacuación incompleta en > 25% de las defecaciones.
 - A.4. Sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en > 25% de las defecaciones.
 - A.5. Maniobras manuales para facilitar la defecación en > 25% de las veces.
 - A.6. < 3 deposiciones espontáneas/semana.
- B.- Heces disminuidas de consistencia se presentan rara vez sin el uso de laxantes.

Tan importante como los criterios diagnósticos, es el hecho de que los pacientes definen el estreñimiento como heces duras y difíciles de evacuar.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El EIO, por lo general, afecta la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria, causa más horas de trabajo perdidas, menos productividad laboral y niveles más bajos de salud y de bienestar general. La satisfacción con el tratamiento opioide disminuye con la presencia del EIO, y muchos pacientes suspenden el tratamiento con opioides por este motivo, incluso si proporciona alivio del dolor. Por lo tanto, la falta de anticipación y prevención del EIO o el tratamiento insuficiente cada vez que se desarrolla es una barrera importante para el manejo eficaz del dolor crónico (4).

ASPECTOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS Y ESTILOS DE VIDA

Los ajustes en los hábitos dietéticos y de estilo de vida pueden afectar notablemente al EIO o el estreñimiento por cualquier causa. Para ayudar a mejorar el estreñimiento, las pautas actuales recomiendan la ingesta diaria de 25 a 30 g de fibra soluble en la dieta, ingestión adecuada de líquidos (1,5-2 l por día), ejercicio aeróbico regular (ajustado a la forma física individual y a las preferencias), dieta equilibrada, patrón de comida regular, y evitar las comidas pesadas, la grasa, la fibra insoluble y los alimentos flatulentos. Aunque estas medidas deberían recomendarse de forma preventiva a los pacientes que van a iniciar un tratamiento con opioides, es poco probable que los cambios en la dieta y en el estilo de vida eviten o traten el EIO (4). Ningún estudio en la literatura actual ha probado de forma evidente la eficacia de estos tratamientos no farmacológicos ni en el estreñimiento idiopático crónico ni en el EIO (5).

LAXANTES

Algunos estudios han observado beneficio con la administración de laxantes de forma profiláctica desde el inicio del tratamiento con opiáceos. La elección de un laxante para tratar el EIO depende de la eficacia percibida y de la preferencia del paciente. La evidencia indirecta favorece bisacodilo, macrogol (polietilenglicol) y senósidos como primera opción. Tanto el bisacodilo como los senósidos estimulan la secreción y son procinéticos muy potentes en el colon. Bisacodilo se usa como laxante de rescate en la mayoría de los ensayos terapéuticos con fármacos para EIO. Macrogol y azúcares, como la lactulosa, actúan uniendo agua. Macrogol es numéricamente mejor que lactulosa, pero los azúcares y los alcoholes del azúcar, como la lactulosa, la lactosa y el sorbitol, no deben usarse para prevenir o tratar el EIO porque el metabolismo de azúcares y alcoholes de azúcar por la microbiota intestinal conduce a ácidos carbónicos de cadena corta y gas y la distensión abdominal resultante puede agravar la distensión del EIO (6).

En cualquier caso, en la mayoría de los estudios se ha observado la escasa eficacia de los laxantes para tratar el EIO porque no incide en la fisiopatología directa de esta entidad (7), y suele ser necesario el tratamiento farmacológico con los PAMORAS. En cualquier caso, la recomendación ante un EIO es optimizar el tratamiento con laxantes en caso de tratamiento profiláctico previo o comenzar con tratamiento laxante (bisacodilo, senósidos o macrogol a dosis óptimas). Debe revisarse la situación del paciente una vez a la semana y emplear enemas en caso de impactación rectal.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PAMORAS (PERIPHERALLY ACTING M-OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS)

La indicación de los PAMORAS es EIO resistente a los laxantes. Los PAMORA bloquean preferentemente los receptores opioides mu en la periferia y no interfieren con los efectos analgésicos de los opiáceos en el receptor mu en el sistema nervioso central. Sin embargo, existe un bajo riesgo de abstinencia de opiáceos, por lo que los pacientes que comienzan con PAMORA deben ser monitoreados para detectar síntomas de abstinencia, como hiperhidrosis, rinorrea, ansiedad y escalofríos (8).

Es muy importante definir los criterios de respuesta. Los pacientes respondedores deben conseguir ≥ 3 deposiciones a la semana y ≥ 1 deposición incremental a la semana con respecto a basal. Los objetivos secundarios serían: porcentaje de pacientes respondedores en la población de respuesta inadecuada a laxante (RIL). RIL se define como tomar ≥ 1 clase de laxantes durante ≥ 4 días antes de comenzar el tratamiento con el fármaco y obtener una puntuación de moderada a muy severa en ≥ 1 de los 4 dominios de síntomas en las heces en el cuestionario basal de respuesta a laxantes durante la selección. Otras formas secundarias de valoración de la respuesta serían tiempo hasta la primera DPE posdosis, media del número de días/semana con ≥ 1 DPE (población ITT) y cambio con respecto al valor basal en el grado medio de esfuerzo (9).

De todos los PAMORA, naloxegol, derivado pegilado de naloxona, es el que más peso de evidencia y grado de recomendación tiene. Naloxegol se administra por vía oral como una tableta de una vez al día con una dosis recomendada de 25 mg. En pacientes con insuficiencia renal ($CL_{cr} < 60$ ml/min), se recomienda una dosis de 12,5 mg una vez al día como dosis inicial. Tras dos semanas, en caso de no conseguir respuesta completa y en ausencia de incomodidad abdominal u otras toxicidades, puede incrementarse la dosis a 25 mg.

La eficacia de naloxegol se evaluó en dos ensayos pivotaes (Kodiac 4 y Kodiac 5), ambos de fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con dos grupos paralelos con dos dosis de naloxegol (12,5 mg y 25 mg). Se incluyeron 1325 pacientes con dolor

no oncológico y con estreñimiento inducido por opioides. La duración del periodo de tratamiento de los estudios fue de 12 semanas, con una visita de seguimiento a las 2 semanas después de la última dosis del medicamento. En estos estudios se incluyeron pacientes con o sin respuesta inadecuada a los laxantes y no se permitió el uso concomitante de laxantes durante el tratamiento con naloxegol. Un 54% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una respuesta inadecuada a los laxantes (RIL). El análisis conjunto de los dos ensayos clínicos demostró una tasa de respondedores en el subgrupo de pacientes con RIL significativamente mayor que la del grupo tratado con placebo ($p < 0,01$) para ambas dosis. La tasa de respuesta a las 12 semanas fue del 42,5% con la dosis de 12,5 mg ($n = 240$) y del 47,7% ($n = 241$) en los pacientes que recibieron tratamiento con 25 mg de naloxegol (10,11).

El protocolo de actuación (Fig. 1) incluiría definir EIO resistente a laxantes tras al menos dos semanas con estreñimiento según criterios ROMA IV + mínimo 4 días con tratamiento laxantes dosis óptima. En caso de respuesta adecuada a laxante/no incomodidad del paciente, se recomienda seguir con laxantes a la misma dosis y seguir evaluaciones cada 4 semanas. En caso de respuesta inadecuada a laxantes tras dos semanas con EIO + mínimo 4 días de tratamiento con laxantes a dosis óptima, comenzar con naloxegol y parar laxantes. Aunque en los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con un mínimo de 4 semanas de tratamiento con opioides, si el EIO es precoz y muy sintomático, puede considerarse comenzar naloxegol antes de las 4 semanas de haber comenzado con opioides.

Si tras dos semanas hay respuesta completa, seguir tratamiento con naloxegol 25 mg/d. Seguir evaluaciones cada 4-8 semanas según criterio clínico.

Si tras dos semanas hay respuesta parcial, seguir naloxegol 25 mg / día al menos 4 semanas más y considerar otros procesos interrecurrentes que condicionen estreñimiento. En este caso, añadir laxantes a dosis profiláctica u óptima según contexto clínico y seguir tratamiento con naloxegol. Si tras dos semanas hay respuesta completa, seguir con naloxegol y laxantes a la misma dosis.

Si tras dos semanas hay ausencia de respuesta, hay que valorar retirar tratamiento con naloxegol y considerar otras estrategias. Considerar otros procesos interrecurrentes que condicionen estreñimiento. En este caso, podría valorarse añadir laxantes a dosis óptima y seguir tratamiento con naloxegol. Si tras dos semanas sigue sin haber respuesta, suspender tratamiento con naloxegol y consultar con especialistas de digestivo.

DATOS DE NALOXEGOL EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA (12)

Para verificar los datos de la población no oncológica de los diferentes estudios Kodiak en la población oncológica,

se diseñó un estudio observacional de seguimiento prospectivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se definió una duración total de 12 meses (desde el 21 de septiembre de 2017, y el último paciente, el 31 de octubre de 2018). Los pacientes incluidos en el estudio debían tener indicación para el tratamiento con naloxegol. El tratamiento para el EIO se administró siguiendo las indicaciones de la ficha técnica del producto y de la práctica clínica habitual. La población del estudio estaba constituida por pacientes oncológicos con diagnóstico confirmado de estreñimiento inducido por opioides con respuesta inadecuada a laxantes, en los que estaba indicado el tratamiento con naloxegol.

Los criterios de inclusión de pacientes fueron: 1) hombres y mujeres mayores de 18 años; 2) diagnóstico de enfermedad oncológica activa que requiriese tratamiento con opioides para el control del dolor; 3) paciente con síntomas de EIO en el momento de su selección: un promedio de menos de tres deposiciones espontáneas a la semana con síntomas de estreñimiento asociados en al menos el 25% de las deposiciones; 4) pacientes con respuesta inadecuada a los laxantes para el tratamiento del EIO, con indicación para el tratamiento con naloxegol; 5) pacientes con Karnofsky *performance status* ≥ 50 cuando inician el estudio; 6) pacientes ambulatorios al iniciar el estudio; 7) paciente con capacidad suficiente para completar la información de las escalas de valoración de síntomas y de calidad de vida; 8) y pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

Se excluyeron del estudio: 1) pacientes con hipersensibilidad a naloxegol o a alguno de los excipientes del producto o a otros antagonistas de opioides; 2) pacientes con sospecha o certeza de obstrucción gastrointestinal o pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente por el riesgo potencial de perforación gastrointestinal; 3) pacientes con cáncer que tuvieran un riesgo de perforación gastrointestinal, como: neoplasias malignas subyacentes del tracto gastrointestinal o del peritoneo; cáncer de ovario recurrente o avanzado; tratamiento con un inhibidor del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF); 4) pacientes con insuficiencia hepática grave; 5) mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; 6) uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como claritromicina, ketoconazol, itraconazol o telitromicina; inhibidores de la proteasa como ritonavir, indinavir o saquinavir; zumo de pomelo en grandes cantidades); y 7) paciente con afectación cognitiva o no colaborador.

Los pacientes completaron un diario en el que se recogió información sobre el número de deposiciones por semana, el uso de medicación de rescate, las modificaciones en los tratamientos para el dolor y la aparición de reacciones adversas a naloxegol.

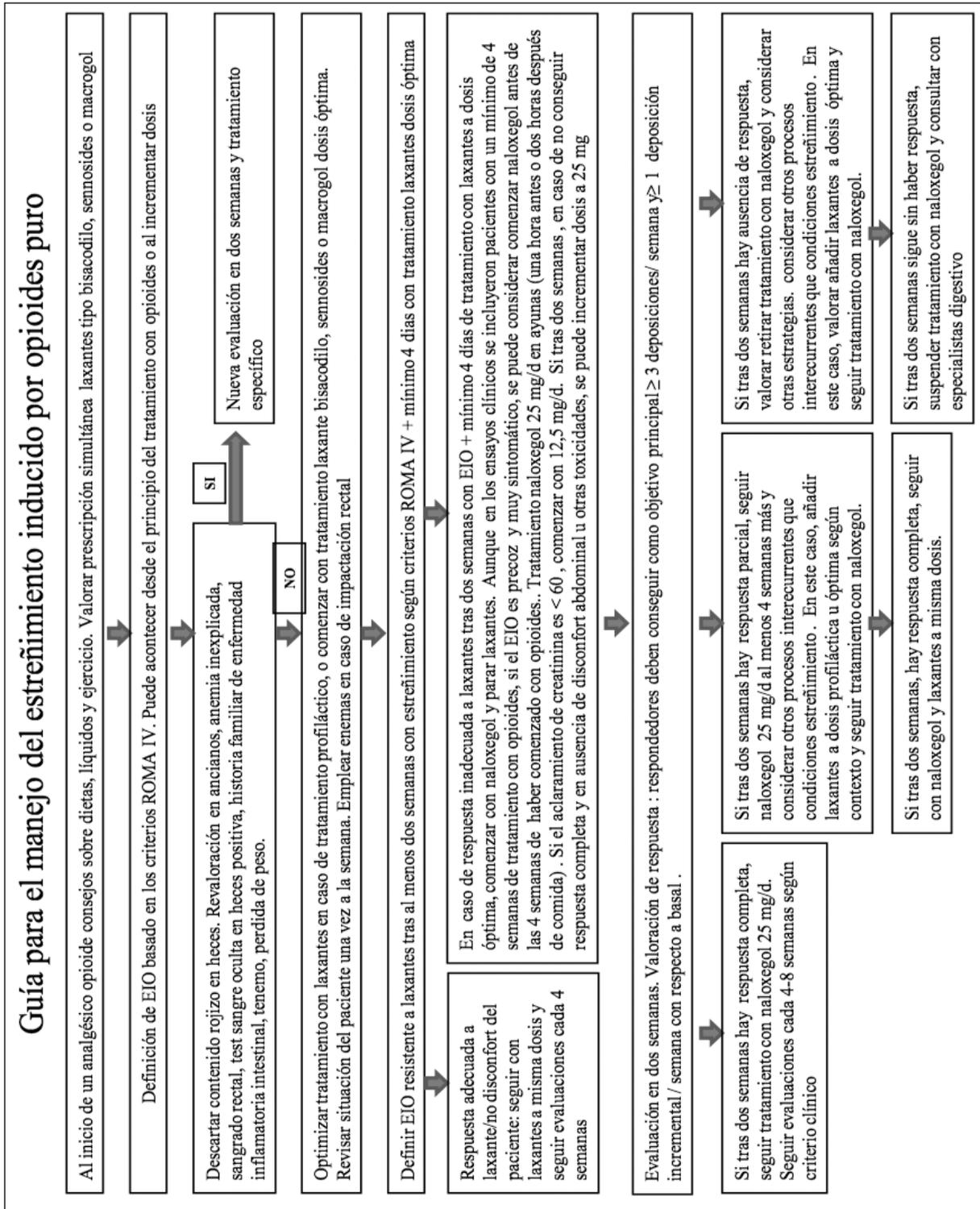


Fig. 1. Protocolo de actuación del manejo del estreñimiento inducido por opiáceos.

OBJETIVOS Y VARIABLES DE CONTROL

El objetivo principal del estudio fue evaluar la calidad de vida relacionada con el estreñimiento de los pacientes en tratamiento con naloxegol. Se midió mediante el cuestionario PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire) en su versión validada al castellano.

El cuestionario PAC-QOL consta de 28 preguntas que se agrupan en cuatro subescalas: preocupaciones e inquietudes (11 ítems), molestia física (4 ítems), molestia psicosocial (8 ítems) y satisfacción (5 ítems), así como una puntuación total. Los pacientes informaron sobre la gravedad de cada síntoma en una escala de 0 a 4 puntos, referida a las dos últimas semanas. La puntuación total y la de cada subescala se calculó con el promedio de las puntuaciones, oscilando estas entre 0 y 4 puntos. Se consideraron clínicamente relevantes las modificaciones en la puntuación total o de las subescalas mayores o iguales a 0,5 puntos. Se trata de un instrumento con consistencia interna, reproducible, válido y con sensibilidad al cambio. Una puntuación mayor en la escala PAC-QOL significa una peor calidad de vida.

Como objetivo secundario se evaluó la eficacia de naloxegol en el tratamiento del EIO durante el seguimiento, definido como la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento del estreñimiento. Se consideró que un paciente era respondedor al tratamiento con naloxegol si tenía tres o más deposiciones a la semana y una o más deposiciones más a la semana respecto a la situación basal.

Como variable secundaria de eficacia, se evaluaron los síntomas del estreñimiento mediante el cuestionario PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) validado al castellano, que consta de 12 preguntas que miden en tres subescalas los síntomas fecales, rectales y abdominales. Los pacientes informaron sobre la gravedad de cada síntoma en una escala de 0 a 4 puntos, en la que el valor 4 representaba la mayor intensidad. La puntuación total se calculó con el promedio de puntuaciones en cada subescala y en la puntuación total, oscilando estas entre 0 y 4 puntos. Se evaluó el cambio en la puntuación total y de cada dominio respecto a la puntuación basal. En el estudio, el cuestionario PAC-SYM se refirió a las últimas dos semanas (Frank, 1999).

Se consideró que un paciente respondía al tratamiento si tenía tres o más deposiciones a la semana y una o más deposiciones más a la semana respecto a la situación al inicio del tratamiento. Se evaluó la seguridad del tratamiento con naloxegol mediante la descripción de las reacciones adversas observadas durante el seguimiento del paciente.

Se recogió información sobre la edad, el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal, el nivel socioeconómico, los antecedentes médicos, la fecha de diagnóstico del tumor, el tipo de tumor, la presencia de metástasis y la valoración funcional (Karnofsky) al inicio del estudio.

Los pacientes completaron en cada visita una escala visual analógica (EVA) de 10 centímetros sobre la in-

tensidad del dolor en el momento de la visita, en la que el valor 0 era ausencia de dolor y el valor 10, el dolor máximo. Se registró la consistencia media de las heces utilizando la escala de Bristol de 1 a 7 puntos (Lewis, 1997). Se recogió información sobre la historia de tratamientos para el EIO y para el control del dolor.

RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

Se incluyeron 126 pacientes en el estudio. 95 completaron el seguimiento hasta los tres meses. El 61,1% (77) recibía tratamiento para alguna comorbilidad en el momento de su inclusión en el estudio. La causa principal del dolor por el que los pacientes recibían tratamiento con opioides era el tumor en el 91,6% (n = 109). Se administraron uno o más principios activos para el tratamiento del dolor, de los que el fentanilo fue el más utilizado: en el 86,5% de los pacientes (n = 109); la morfina, en el 26,2% (n = 33); la oxicodona, en el 8,7% (n = 11), y el tapentadol, en el 4,8% (n = 6). El tratamiento para el dolor se había administrado de promedio en los 6,2 meses previos al estudio (IC 95%, 4,9-7,5), con mediana de 3,7 meses.

El 31,5% de los pacientes (n = 34) tenían antecedentes de estreñimiento antes del inicio del tratamiento con opioides. La antigüedad del diagnóstico del EIO previo al inicio del estudio era en promedio de 3,8 meses (IC 95%, 2,5-5,1), con mediana de 1,4 meses. El número medio de días a la semana con deposición espontánea completa era de 2,4 (IC 95%, 2,2-2,6) al inicio del estudio. Los tratamientos que se administraron para el tratamiento del EIO desde su diagnóstico hasta la inclusión en el estudio con más frecuencia fueron lactulosa (46%) y macrogol (46%).

El 86,7% de los pacientes iniciaron el tratamiento con naloxegol con la dosis de 25 mg/día (n = 85). El 12,2% (n = 12), con la dosis de 12,5 mg/día, y un paciente recibió tratamiento con 6,75 mg de naloxegol al día. Durante el estudio, 63,2% (n = 43) recibieron tratamiento concomitante con laxante, y 36,8% (n = 25), sin laxante. En 28 pacientes no pudo determinarse este dato. En el momento de su inclusión en el estudio, el 63,2% de los pacientes (n = 74) estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia, y el 85,2% (n = 98) estaba recibiendo tratamiento con otros fármacos que podían producir estreñimiento.

EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS

Respecto a la evolución en el número medio de días a la semana con deposición espontánea completa durante el seguimiento, se observó un aumento estadísticamente significativo desde la visita basal hasta las visitas posteriores (p < 0,0001).

Se observó una mejoría en la escala de Bristol desde la visita de selección a las demás visitas ($p < 0,0001$). La puntuación de la escala de Bristol pasó de 2 en la visita basal a 4 en el día 15 y posteriores, sobre una escala de 7 puntos.

Se observó una reducción significativa en la intensidad del dolor desde la visita basal a las visitas posteriores ($p = 0,002$ en el día 15 y $p < 0,0001$ al mes y tres meses). El valor de la EVA del dolor basal de 4,8; en el día 15, de 3,6; al mes, de 3,1, y a los tres meses, de 3,2. Las diferencias no fueron significativas entre visitas.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El 82,5% de los pacientes ($n = 85$) respondieron al tratamiento con naloxegol a los 15 días; el 83,2%, al mes ($n = 79$), y el 87,7%, a los tres meses ($n = 64$).

Se analizó la respuesta a los tres meses en función de si los pacientes recibían o no tratamiento concomitante con laxantes y en función de la dosis de naloxegol administrada. En los pacientes que no recibieron laxantes durante el estudio, la respuesta a los tres meses fue del 88% ($n = 22$); del 75% ($n = 3$) con la dosis de 12,5 mg de naloxegol y del 90,5% ($n = 19$) con la dosis de 25 mg. En los pa-

cientes que recibieron laxantes asociados al tratamiento con naloxegol, la respuesta a los tres meses fue del 88,4% ($n = 38$); del 83,3% ($n = 5$) con la dosis de 12,5 mg y del 89,2% ($n = 33$) con la dosis de 25 mg. No se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento en función del tipo de cáncer que presentaba el paciente.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON EL ESTREÑIMIENTO. RESULTADOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO PAC-QOL

Se analizó la evolución de la puntuación total del cuestionario PAC-QOL y de cada una de sus dimensiones desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento. En el análisis se incluyó información de 58 pacientes en los que se completó la información de todas las visitas.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la puntuación total del cuestionario PAC-QOL desde la situación basal y entre todas las visitas posteriores (Fig. 2). Se consideraron clínicamente relevantes diferencias mayores de 0,5 puntos en la puntuación total o de las subescalas. Todas las puntuaciones del cuestionario PAC-QOL mejoraron de forma clínica

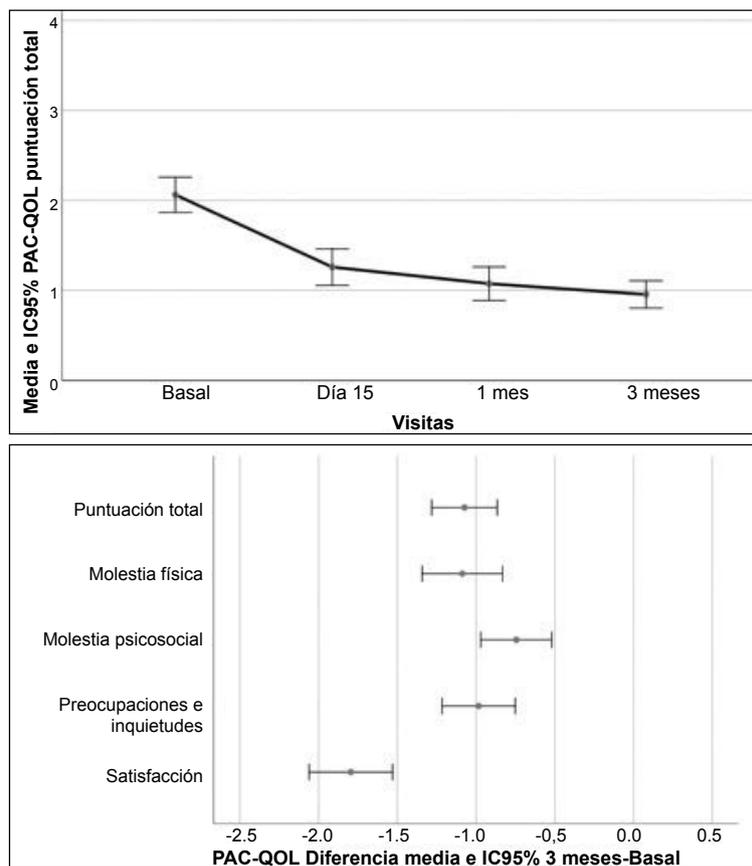


Fig. 2. Evolución de la puntuación total PAC-QOL desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento ($p < 0,0001$); diferencias medias (3 meses - basal) en la puntuación total y las puntuaciones de cada subescala del cuestionario PAC-QOL. PAC-QOL: diferencias mayores de 0,5 puntos se consideran clínicamente relevantes.

TABLA I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESTREÑIMIENTO
INDUCIDO POR OPIOIDES, ROMA IV

1. Síntomas nuevos o que han empeorado cuando se inició, modificó o aumentó la dosis del tratamiento con opioides que deben incluir dos o más de las siguientes situaciones:
 - a. Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones
 - b. Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol)
 - c. Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25% de las deposiciones
 - d. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25% de las deposiciones
 - e. Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de las deposiciones
 - f. Menos de tres deposiciones espontáneas completas a la semana
2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes

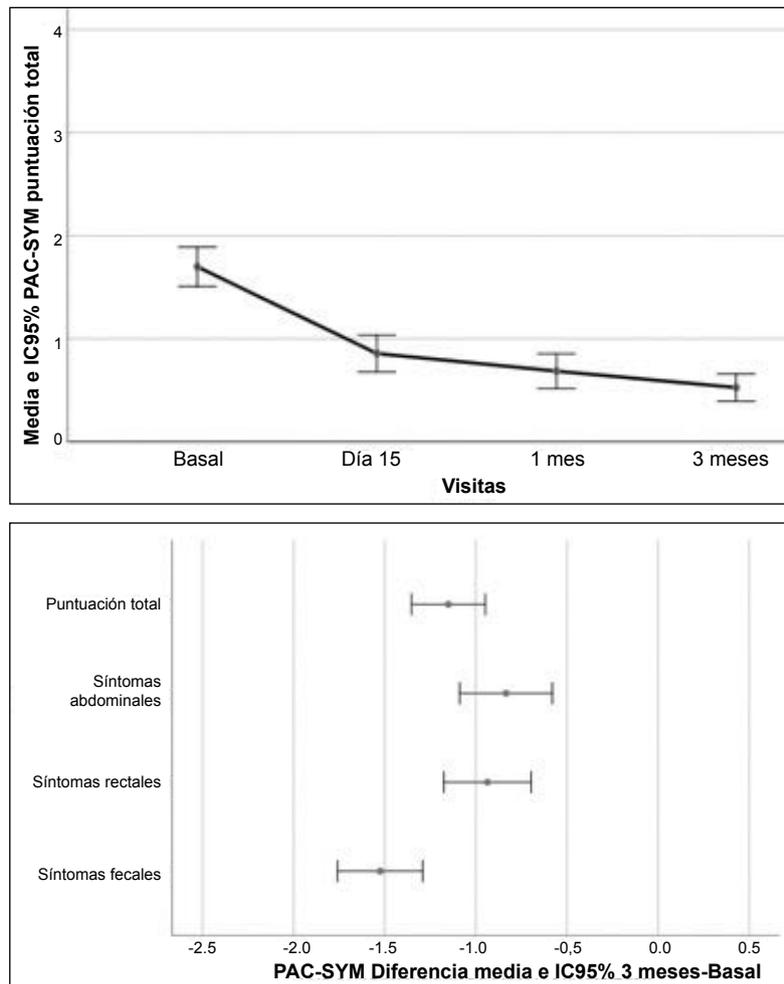


Fig. 3. Evolución de la puntuación total PAC-SYM desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento ($p < 0,0001$); diferencias medias (3 meses - basal) en la puntuación total y en las puntuaciones de cada subescala del cuestionario PAC-SYM. PAC-SYM: diferencias mayores de 0,5 puntos se consideran clínicamente relevantes.

y estadísticamente significativa desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento. La proporción de pacientes con mejoría clínicamente relevante en la puntuación total PAC-QOL fue del 63% (n = 58) a los 15 días; del 72,9% (n = 62) al mes y del 75,8% (n = 47) a los tres meses.

Se analizó la evolución de la puntuación total del cuestionario PAC-SYM y de cada una de sus dimensiones desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento (n = 58). Se observó una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la puntuación total del cuestionario PAC-SYM desde la situación basal y entre todas las visitas posteriores (Fig. 3). Se consideraron clínicamente relevantes diferencias mayores de 0,5 puntos en la puntuación total o de las subescalas. Todas las puntuaciones del cuestionario PAC-SYM mejoraron de forma clínica y estadísticamente significativa desde la situación basal hasta los tres meses de seguimiento. La proporción de pacientes con mejoría clínicamente relevante en la puntuación total PAC-SYM fue del 64,5% (n = 60) a los 15 días; del 76,5% (n = 65) al mes y del 84,1% (n = 53) a los tres meses.

REACCIONES ADVERSAS A NALOXEGOL

Diecisiete pacientes (13,5%) presentaron alguna reacción adversa, la mayoría de tipo gastrointestinal. En la tabla I se describen las 24 reacciones adversas observadas. El 62,5% (15) fueron leves, el 25% (6) moderadas y el 8,3% (2) intensas que precisaron la suspensión del tratamiento. Durante los tres primeros meses de seguimiento fallecieron 17 pacientes por causas relacionadas con su enfermedad oncológica (12).

CONCLUSIONES

El estudio tiene una serie de limitaciones propias del diseño observacional en condiciones de la práctica clínica habitual y por no disponer de un grupo control. Los pacientes incluidos en el estudio eran oncológicos: el 63,2% en tratamiento con quimioterapia y en el 85,2% en tratamiento con otros fármacos que podían producir estreñimiento. De los resultados observados, concluimos

que el tratamiento del EIO en pacientes con respuesta inadecuada a los laxantes con naloxegol y en pacientes con cáncer resultó más eficaz de lo esperado, por lo que debería comprobarse este resultado en un ensayo clínico aleatorizado. La mejoría en la calidad de vida relacionada con el estreñimiento fue clínicamente relevante en el 75,8% de los pacientes, y la mejoría de los síntomas del EIO fue clínicamente significativa en el 84,1%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:206-20.
2. Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs* 2016;25(10):8-11.
3. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(4):15.
4. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:141737.
5. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR III. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
6. Muller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Medicine* 2017;18:1837-63.
7. Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, Dickerson S. Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey. *Pain Medicine* 2017;18(10):1932-40.
8. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Pain Symptom Management* 2018;55(2):468-79.
9. Lembo A, Stanos SP, Webster LR. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Medicine* 2015;16:2324-37.
10. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370(25):2387-96.
11. Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomized clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(7):771-9.
12. Cobo Dols M, Beato Zambrano MDC, Cabezón Gutierrez L, et al. analysis of the efficacy of naloxegol in a real-world 12 weeks of followup study, in patients with cancer and opioid-induced constipation with laxants. ESMO Congress 2019. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v718-46.

Claves para un manejo actualizado de las NaVIQ en España

YOLANDA ESCOBAR ÁLVAREZ

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

INTRODUCCIÓN

A pesar de la existencia de fármacos eficaces en la profilaxis de las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia, casi un 40% de los pacientes sufren episodios de emesis que incluyen náuseas y vómitos; los episodios agudos se presentan hasta en un 38% de los pacientes y los tardíos, hasta en un 64%. Los episodios tardíos son los más complicados de detectar y tratar, pues ocurren en la casa del paciente durante el intervalo entre ciclos de tratamiento y, fundamentalmente, son náuseas (62%), pero también vómitos (33%).

Es un error banalizar la emesis posquimioterapia, pues puede tener repercusiones muy importantes para la salud general del paciente (deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, desgarros esofágicos, desnutrición y, en general, deterioro de la calidad de vida), pero también para su terapia antineoplásica (demoras en su administración, reducción de dosis, suspensión...), con las posibles consecuencias sobre la evolución de su proceso tumoral). Además, puede haber un incremento del gasto sanitario vinculado a la mayor frecuentación de los servicios (urgencias, hospital de día...) y los posibles ingresos hospitalarios.

Hay varias claves para hacer un buen manejo de la emesis posquimioterapia.

PRIMERA CLAVE

Aparte de conocer su prevalencia, hay que tener en cuenta los factores de riesgo, tanto los que dependen del paciente como los que dependen del esquema de tratamiento (1).

- Los factores dependientes del paciente que favorecen la emesis son: edad joven, género femenino, ser abstemio para el alcohol y no haber fumado —o

muy poco—, padecer cinetosis, haber sufrido emesis gravídica, haber vomitado con quimioterapias previas y también padecer ansiedad o tener un estado funcional deteriorado.

- Los factores de riesgo dependientes del tratamiento tienen que ver con el potencial emetógeno de los fármacos (de cada uno por separado y de su combinación), así como de su dosis y pauta de administración.
- La clasificación de la capacidad emetógena de los fármacos en alta, moderada, baja y mínima resulta útil para establecer la mejor profilaxis antiemética, ajustada al riesgo.

SEGUNDA CLAVE

Considerar la diferencia ente emesis aguda y tardía (2), no solamente por su momento de aparición (las primeras 24 horas tras la administración del fármaco frente al periodo posterior a las 24 horas que puede alcanzar 5 o, incluso, 7 días), sino también por la distinta naturaleza de ambos tipos, basada en la intervención de distintos neurotransmisores en su génesis (serotonina para la emesis aguda y sustancia P para la retardada). Esto tiene gran importancia a la hora de establecer el mejor esquema de profilaxis que antagonice el efecto de los respectivos neurotransmisores en el tiempo en que estos actúan.

También es importante saber que no todos los antieméticos tienen el mismo índice terapéutico. Los más eficaces son los setrones (contra receptores de serotonina) y los antineuroquinina (contra receptores NK1), tanto los antidopaminérgicos (metoclopramida) como las benzodiazepinas; antihistamínicos y otros tienen un rango menor de eficacia demostrada en este contexto.

Los corticosteroides son una pieza fundamental de la antiemesis posquimioterapia, tanto asociados a setrones como a anti-NK1.

TERCERA CLAVE

Es esencial saber que lo que se pretende es prevenir —y no tratar— la emesis posquimioterapia, aunque siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de la emesis irruptiva entre ciclos y la emesis refractaria al esquema que hemos aplicado.

El objetivo de una profilaxis bien diseñada es el control completo de todos los síntomas: náuseas y vómitos, agudos y tardíos, con los menores efectos adversos posibles y la mayor comodidad y sencillez posológica.

CUARTA CLAVE

La precocidad en el uso de los antieméticos es importante para conseguir su éxito. Se ha visto que sufrir un episodio de emesis durante el primer ciclo es un factor de riesgo para sufrirlo en ciclos posteriores, con un incremento de 6,5 veces durante el ciclo 2 y de hasta 14 veces en el ciclo 3 (3).

QUINTA CLAVE

Preguntar a los pacientes en cada entrevista por los episodios de náuseas y/o vómitos que han padecido en el intervalo entre ciclos, ya sea una recogida verbal o mediante un diario del paciente u otro instrumento informativo, es la única manera de saber si la profilaxis que hemos establecido es correcta o si se requiere intensificarla para los ciclos sucesivos o corregirla por un exceso de efectos adversos.

SEXTA CLAVE

La profilaxis ha de adaptarse al riesgo de cada paciente, considerando los factores dependientes del tratamiento como esenciales, pero teniendo en cuenta también los dependientes del propio paciente.

En general, los esquemas de antiemesis se basan en el potencial emetógeno de los fármacos y, en este sentido,

se clasifican en antiemesis para esquemas de ALTA emetogenicidad, de moderada, de baja y de mínima.

Todas las recomendaciones, nacionales e internacionales, aplican esta plantilla a la hora de establecer sus pautas.

Son especialmente conocidas y seguidas las recomendaciones de NCCN, ASCO y MASCC/ESMO (4) y, en nuestro país, las de SEOM (5).

Las diferentes sociedades y entidades confluyen, en forma general, en unas recomendaciones que han demostrado el mayor control para cada situación (Fig. 1).

- Para la QT altamente emetógena (riesgo de emesis mayor del 90% sin profilaxis) se recomienda un triplete farmacológico que incluye un setrón, un anti-NK1 y dexametasona para la fase aguda y el anti-NK1 y dexametasona para la fase retardada. El setrón y en anti-NK1 pueden ir por separado o incluidos en un mismo producto -NEPA (netupitant + palonosetrón)-; igualmente, el setrón puede ser de primera generación (ondansetrón o granisetrón) o de segunda (palonosetrón). Este último tiene la ventaja de una vida media más larga, que extiende su capacidad de protección más allá de las primeras 24 horas. La introducción de la olanzapina, un antipsicótico con efecto antiemético, se sustenta en algunos estudios que han mostrado su eficacia en estos esquemas altamente emetógenos cuando se utiliza tanto para la fase aguda como para la retardada (6).
- Para la QT moderadamente emetógena (riesgo de emesis en 30 a 90% de pacientes sin profilaxis), se recomienda la asociación de setrón y corticoesteroides para la fase aguda, con la salvedad del carboplatino, que, a dosis de bajo la curva de 4 y superiores, se considera de alta-moderada emetogenicidad y con él se recomienda el triplete en fase aguda.

Para la fase retardada, si se ha usado anti-NK1 en la aguda se mantiene y, si no, puede considerarse la dexametasona sola.



Fig. 1. Resumen de las recomendaciones NCCN/ASCO/MASCC-ESMO.

- c) Para la QT de baja emetogenicidad (riesgo en 10-30%) en fase aguda se recomienda o un setrón o un antidopaminérgico o dexametasona, y para la fase retardada no se recomienda ningún fármaco de rutina.

SÉPTIMA CLAVE

Preguntas sueltas

- Dosis adecuada de olanzapina: hay dos posibilidades: 5 o 10 mg; la diferencia en efectos adversos hace más recomendable empezar con 5 mg.
- Administración correcta de los setrones: vía y tiempo. Los setrones son igual de efectivos por la vía oral que por la intravenosa. Respecto a su momento de administración, puesto que su indicación es la emesis aguda, deben administrarse el día 1. Si su vida media es prolongada, pueden tener efecto sobre la emesis retardada, pero si son de vida media normal, no tiene indicación repetir su toma después de las primeras 24 horas tras la quimioterapia, pues se incrementan los efectos adversos, pero no la eficacia antiestética.
- Manejo de la emesis irruptiva: puesto que ya se ha administrado el mejor esquema para esa quimio-

terapia, se recomienda usar fármacos alternativos para resolver el episodio (benzodiazepinas, neurolépticos, antidopaminérgicos, antidepresivos...) y administrar la profilaxis correspondiente a un nivel emetógeno superior —si lo hay— para los ciclos sucesivos.

- Manejo de la emesis refractaria: las mismas recomendaciones que para la irruptiva.
- Manejo de la emesis en esquemas de QT multidía: repetir cada día la combinación de un anti-NK1 (día 1) con un setrón (una dosis cada día) y corticosteroides (cada día) si el esquema es de alta emetogenicidad; el setrón de elección sería el palonosetrón, con el que bastaría la administración del día 1.

La combinación de netupitant y palonosetrón requiere una dosis única el día 1 del ciclo, con lo que se convierte en la profilaxis más cómoda para esta situación.

- Manejo de la emesis anticipatoria: su aparición depende, sobre todo, de que haya ocurrido la emesis previamente, pues se comporta como un reflejo condicionado. Su mejor prevención es el control de la emesis desde el primer ciclo. En caso de aparición, las terapias conductuales y la hipnosis han mostrado

TABLA I

ESQUEMAS DE PROFILAXIS ANTIESTÉTICA USADOS EN EL ESTUDIO

Régimen de quimioterapia	Total de pacientes*, % n	Pacientes con AR NK1*, % n	AR NK1 + AR 5-HT3 + DEX, %	AR NK1 + AR 5-HT3	AR NK, + DEX, %	Monoterapia AR NK1, %	Monoterapia AR NK1, %
QAE basada en cisplatino	79% 34,649	36% 12,530	14%	16%	3%	3%	3%
QAR basada en AC	12% 5,100	19% 974	10%	6%	0%	3%	3%
QAE otra	10% 4,258	10% 407	0%	0%	0%	9%	9%
QME basada en carboplatino	32% 29,111	3% 894	1%	2%	0%	0%	0%
Total (toda QAE + basada en carboplatino)	36% 73,118	20% 14,805	8%	9%	1%	2%	2%

AR 5-HT3: antagonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina 3; AC: antraciclina y antraciclina ciclofosfamida; NaVIQ: náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia; DEX: dexametasona; QAE: quimioterapia altamente emetógena; MASCC/ESMO: Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer/Sociedad Europea de Oncología Médica; QME: quimioterapia moderadamente emetógena; AR NK1: antagonista del receptor de la neuroquinina-1

*Estimación del número total de pacientes basada en la prevalencia proyectada de un total de 202.084 pacientes tratados con quimioterapia. Para las proyecciones se utilizó una muestra de 9519 pacientes.

utilidad, así como el uso de benzodiazepina antes de administrar la quimioterapia.

OCTAVA CLAVE

Además de conocer las recomendaciones, hay que seguirlas:

Estudios como el PEER (7) han mostrado que tratar a los pacientes de forma acorde con las recomendaciones mejora los resultados.

Sin embargo, los datos recogidos recientemente por un estudio hecho entre oncólogos españoles y pendiente de publicar aportan resultados descorazonadores acerca del uso de los esquemas de alta eficacia antiemética (8).

Son datos de 9519 pacientes recogidos por 73 oncólogos; un 36% de ellos recibieron esquemas de alta emetogenicidad y carboplatino. Los AR NK₁ se utilizaron en el 36%/19% y 3% de los pacientes que recibieron QT basada en cisplatino/AC/carboplatino, respectivamente; el 14%/10% y 1% recibieron la combinación recomendada por las guías (AR NK₁ + AR 5-HT₃ + DEX). El 20% de los pacientes que recibieron QAE/carboplatino recibieron un AR NK₁, aunque solo el 8% había sido tratado de acuerdo con las recomendaciones (Tabla I).

El uso de AR NK₁ + AR 5-HT₃ + DEX se recomienda en las guías antieméticas desde 2006 (para QAE), 2011 (AC) y 2016 (regímenes basados en carboplatino).

BIBLIOGRAFÍA

1. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, et al. Current Pharmacotherapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):757-66.
2. Rojas C, Slusher B. Pharmacological mechanism of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Our J Pharmacol* 2012;684(1-3):1-7.
3. Molassiotis A, Lee PH, Burke TA, et al. Anticipatory Nausea, Risk Factors, and Its Impact on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results from the Pan European Emesis Registry Study. *J Pain Symptom Manage* 2016 2016;516:987-93.
4. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019;27:87-95.
5. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1237-42.
6. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England J Med* 2016;375:134-42.
7. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23:1966-92.
8. Escobar Álvarez Y, de Castro Carpeño J, Bell D, et al. Póster 157: Análisis del seguimiento de las guías de antiemesis en quimioterapia altamente emetógena en España. 7.º Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Hospitalaria. Toledo, 29 nov. 2019.

Actualización del manejo de la anemia en el paciente oncológico

JOSÉ MUÑOZ LANGA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN

En Europa, el 39% de los pacientes con cáncer están anémicos en el momento del diagnóstico. Presentan una hemoglobina (Hb) por debajo de los 12 g/dl. De los pacientes no anémicos, el 53% desarrollará anemia durante el tratamiento de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), por lo que hasta un 67% de los pacientes con cáncer presentará anemia en algún momento de su evolución (1). Pero no solo los pacientes en tratamiento con QT y/o RT desarrollan anemia. La adición de un agente biológico a un tratamiento estándar (quimioterapia, placebo o el mejor tratamiento de soporte) aumenta el riesgo de anemia un 7%. Además, comparado con el tratamiento estándar, los pacientes que reciben tratamiento solo con agentes biológicos presentan un riesgo relativo de anemia de 1,18 (IC 95%: 1,00 a 1,40), con una incidencia global del 44%. Este riesgo de anemia es mayor para las pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina-quinasa (RR: 1,33; IC 95%: 1,09-1,62) que para los anticuerpos monoclonales (RR: 0,97; $p = 0,56$) (2).

Los síntomas habituales que conlleva la anemia en el paciente con cáncer (fatiga, astenia, anorexia, disnea de esfuerzo, taquicardia, depresión, mal estado general, pérdida de la libido e impotencia, inmunodeficiencias, etc.) van a suponer no solo un impacto en la calidad de vida del paciente, reduciendo su capacidad funcional y cognitiva (3), sino que la anemia puede influir también de forma adversa en el resultado del tratamiento oncológico (4-6), ya que es un factor de riesgo de transfusión, así como un factor independiente de mal pronóstico en la supervivencia del paciente (7).

Por todo ello, es importante corregir la anemia en el paciente oncológico, ya que puede contribuir a mejorar su calidad de vida. Sin embargo, la mitad de los pacientes anémicos no reciben ningún tipo de tratamiento para su anemia (1). El tratamiento de la anemia

en el paciente con cáncer debería basarse en cuatro pilares fundamentales:

IDENTIFICACIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS FACTORES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ANEMIA DEL PACIENTE

La anemia en el paciente con cáncer tiene un carácter multifactorial que hay que identificar e intentar corregir antes de iniciar un tratamiento oncológico, tal y como recomiendan las diferentes guías clínicas (Tabla I). Entre los factores que contribuyen a ella, se encuentran un estado nutricional pobre (deficiencias de hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, etc.), las pérdidas sanguíneas, la infiltración tumoral de la médula ósea, los trastornos del metabolismo del hierro asociados a procesos crónicos y la toxicidad hematológica secundaria a los tratamientos oncológicos (cirugía, QT, RT, terapia biológica...) (8,9).

El déficit de hierro es altamente prevalente entre los pacientes con cáncer: entre un 30 y un 60% según las series (10). En una serie prospectiva multicéntrica de 295 pacientes con tumores sólidos que iban a recibir quimioterapia, de Castro y cols. (11) observaron una prevalencia global de déficit de hierro (IST < 20%) del 59%: el 31,8% de los pacientes tenían un déficit absoluto de hierro (definido como IST < 20% y ferritina < 100 ng/mL) y el 27,2% presentaba un déficit funcional de hierro (definido como IST < 20% y ferritina ≥ 100 ng/dl).

Incluso en ausencia de anemia, el déficit de hierro produce una relevante sensación de fatiga y cansancio que contribuye a la sensación de agotamiento mental y emocional de los pacientes, que puede ser mejorada con un aporte de hierro (12). Además, en pacientes con tumores sólidos, el déficit de hierro se correlaciona con un mayor estadio tumoral en el momento del diagnóstico, con una peor respuesta tumoral al tratamiento QT y/o RT y con un peor estado clínico funcional ECOG (13).

LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA (TSA)

Existe una gran variabilidad en la práctica de la transfusión dependiendo del país, la institución y la especialidad médica. Históricamente, la transfusión de sangre alogénica (TSA) en forma de concentrados de hematíes está indicada en aquellos pacientes con anemia severa ($Hb \leq 8$ g/dl) o moderada (Hb 8-10 g/dl), mal tolerada o con compromiso vital (14).

Sin embargo, la TSA lleva asociado una serie de riesgos y efectos secundarios (15-18): errores en la administración de componentes sanguíneos o “error transfusional”, riesgo de transmisión de infecciones (bacterianas, víricas, protozoarias y priones), reacciones hemolíticas, alérgicas y aloinmunizaciones, daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI), sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), un estado de inmunosupresión, un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 1,6; IC 95%: 1,53-1,67) y arterial (OR = 1,53; IC 95%: 1,46-1,61), un aumento de la mortalidad (OR = 1,34; IC 95%: 1,29-1,38) y, a la larga, un alto coste económico. El daño pulmonar agudo (TRALI), los errores transfusionales, las reacciones hemolíticas agudas o la sepsis asociada a la transfusión por contaminación bacteriana son las principales causas de mortalidad.

La mayoría de los estudios que evalúan el impacto de las transfusiones en la supervivencia de los pacientes encuentran que la TSA aumenta el riesgo de complicaciones graves y de muerte en pacientes críticos, especialmente aquellos que han pasado por una cirugía cardíaca (19,20) y en pacientes con cáncer hospitalizados (18). Algunos de estos estudios han sugerido que el contenido enzimático de los glóbulos rojos almacenados en las bolsas de sangre pierde a las dos semanas y de manera progresiva su capacidad de transporte de oxígeno y su elasticidad, por lo que no pueden atravesar los capilares de los tejidos. En el acto de la transfusión se produce un aumento rápido del hematocrito y de la viscosidad sanguínea que favorecería la aparición de eventos trombóticos (21-23).

En un estudio retrospectivo (24), se recogieron datos de 6002 pacientes intervenidos de una cirugía cardíaca y que habían sido transfundidos, bien con concentrados de glóbulos rojos que habían estado almacenados ≤ 14 días (sangre nueva: 2872 pacientes) o bien con hematíes almacenados > 14 días (sangre vieja: 3130 pacientes). Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para ajustar los posibles factores de confusión. Los pacientes que recibieron sangre vieja presentaron una tasa de mortalidad hospitalaria más alta (2,8% frente a 1,7%; $p = 0,004$), así como una mayor frecuencia de complicaciones graves: fracaso renal (2,7% frente a 1,6%; $p = 0,003$) y sepsis (4% frente a 2,8%; $p = 0,01$).

Baek y cols. (25) estudiaron los efectos de la TSA en un modelo de conejos de indias con sangre almacenada bajo condiciones estándar durante 2 días (sangre

nueva), 21 (intermedio) o 28 días (sangre vieja). La transfusión de sangre vieja pero no nueva produjo hemólisis intravascular, hipertensión aguda, lesión vascular y disfunción renal relacionadas con la hemoglobina de los hematíes transfundidos. Estos efectos adversos fueron drásticamente atenuados cuando se administró haptoglobina, molécula con una alta afinidad por la Hb capaz de depurarla, en el momento de la transfusión de sangre vieja.

TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINAS RECOMBINANTES HUMANAS (RHUEPO)

Reciben también el nombre de agonistas del receptor de eritropoyetina (ARE) o agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA). Ante la alarma que se ha suscitado en los últimos años acerca de su seguridad, han surgido numerosas guías clínicas que intentan darles un uso racional (Tabla I).

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON ESA

Numerosos estudios aleatorizados y varios metaanálisis han demostrado que las eritropoyetinas aumentan los niveles de hemoglobina (Hb), reducen significativamente las necesidades transfusionales y mejoran la calidad de vida de los pacientes con cáncer y anemia (26-31). Se ha observado que el mayor incremento en la calidad de vida se produce cuando el nivel de Hb pasa de 11 a 12 g/dl (rango 11-13 g/dL) (32). Este beneficio del tratamiento con rHuEPO parece ser independiente del tipo tumoral, del tratamiento recibido, del tipo de quimioterapia administrada y de la respuesta tumoral obtenida (26,33,34).

Por eso, las diferentes guías clínicas están de acuerdo en que el objetivo del tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer con ESA debe ser mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la necesidad de transfusiones de sangre, corrigiendo los niveles de Hb entorno a los 12 g/dl (35-38) (Tabla I).

INDICACIÓN Y MOMENTO DE INICIO DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON ESA

Las últimas guías clínicas recomiendan el uso de ESA en pacientes con anemia inducida por quimioterapia (CIA) que presentan niveles de Hb entre 9 y 11 g/dl o descensos ≥ 2 g/dl, en función de la presencia de síntomas y/o enfermedades crónicas asociadas (Tabla I). No obstante, la mayoría de estas guías no recomiendan el uso de ESA en pacientes en tratamiento QT con intención curativa (36-38).

Por otra parte, no se han hecho recomendaciones claras para el tratamiento de la anemia leve o grado 1 (Hb entre 10-12 g/dl), a pesar de que su prevalencia puede ser mayor del 60% en casi todos los tipos de cáncer.

TABLA I

RESUMEN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ESMO, NCCN Y ASCO/ASH SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

	<i>EORTC (2007)</i> <i>Bokemeyer C, et al. (35)</i>	<i>ESMO 2018</i> <i>Aapro M, et al. (36)</i>	<i>NCCN 2019</i> <i>Sue Becker P (37)</i>	<i>ASCO/ASH (2019)</i> <i>Bohlius J, et al. (38)</i>
<i>Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) o eritropoyetinas:</i>				
Indicación del uso de ESA	Pacientes con cáncer en tratamiento con QT y/o RT	Anemia inducida por QT o QT/RT Usar los ESA con precaución en pacientes en tratamiento QT con intención curativa No recomendado en pacientes sin tratamiento QT	Anemia inducida por QT Valoración riesgo/beneficio uso ESA frente a transfusión No ESA en pacientes en tratamiento QT con intención curativa	Anemia inducida por QT Evitar el uso de ESA en pacientes en tratamiento QT con intención curativa
Beneficios del tratamiento con ESA	Mejorar la calidad de vida y prevenir las transfusiones (grado A)	Prevenir las transfusiones y mejorar los síntomas relacionados con la anemia aumentando los niveles de Hb	Mejorar los síntomas relacionados con la anemia al aumentar de los niveles Hb y disminuir las transfusiones de hematíes	Disminuir las transfusiones de hematíes como resultado del aumento de los niveles Hb
Nivel Hb para inicio tratamiento con ESA	Hb 9-11 g/dl en función de la sintomatología de la anemia Puede considerarse iniciar el tratamiento con Hb < 12 g/dl en pacientes asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores individuales, duración y tipo de quimioterapia planificada	Hb ≤ 10 g/dl en pacientes asintomáticos y Hb ≤ 8 g/dl en pacientes asintomáticos	Hb ≤ 11 g/dl o un descenso ≥ 2 g/dl en pacientes con CIA sin causa identificada en: – Sintomáticos – Asintomáticos con comorbilidades (cardíaca o pulmonar crónica o cerebral vascular) – Asintomáticos con alto riesgo descenso nivel Hb tras tratamiento QT y/o RT	Hb < 10 g/dl En determinadas circunstancias (patología pulmonar o cardíaca severa), podría considerarse iniciar tratamiento con Hb ≥ 10 g/dl
Hb objetivo ESA	12-13 g/dl	12 g/dl	12 g/dL	Nivel mínimo de Hb que elimine o reduzca la necesidad de transfusiones
Riesgo de eventos tromboembólicos	Incremento del riesgo 1,6 veces	Riesgo aumentado: RR: 1,67 (IC 95%: 1,35-2,06)	Riesgo aumentado (48%-69%)	Riesgo aumentado de ET venosos y arteriales (50-75%).
Riesgo de muerte	No está clara la influencia de los ESA en la supervivencia global de los pacientes anémicos con cáncer	No está clara la influencia de los ESA en la supervivencia global de los pacientes anémicos con cáncer En pacientes tratados con QT no se observa un aumento de la mortalidad	Posible aumento del riesgo de muerte con el uso de ESA Valorar riesgo/beneficio con el paciente Consentimiento informado	Posible aumento del riesgo de muerte con el uso de ESA Valorar riesgo/beneficio con el paciente Consentimiento informado

(Continúa en página siguiente)

TABLA I (Cont.)

RESUMEN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ESMO, NCCN Y ASCO/ASH SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

	<i>EORTC (2007)</i> <i>Bokemeyer C, et al. (35)</i>	<i>ESMO 2018</i> <i>Aapro M, et al. (36)</i>	<i>NCCN 2019</i> <i>Sue Becker P (37)</i>	<i>ASCO/ASH (2019)</i> <i>Bohlius J, et al. (38)</i>
<i>Suplementación con hierro intravenoso (iv)</i>				
Recomendaciones	No hay evidencia de una mayor respuesta a los ESA con la adición de suplementos orales de hierro (grado B) Hay evidencia de mejoría en la respuesta a ESA con suplementos intravenosos de hierro (grado B)	Determinación de parámetros ferrocínéticos al inicio del tratamiento QT y su monitorización Reposición con de hierro iv en pacientes con CIA y déficit absoluto de hierro Asociar hierro iv en pacientes con CIA y déficit funcional de hierro que lleven o vayan a iniciar tratamiento con ESA	Determinación de parámetros ferrocínéticos al inicio del tratamiento y su monitorización – Déficit absoluto de hierro (ferritina < 30 ng/ml e IST < 20%): considerar suplementación con hierro iv u oral. – Déficit funcional (ferritina ≥ 30 y < 800 ng/ml e IST < 50%): hierro iv + ESA – Sin déficit de hierro (ferritina > 800 ng/ml o IST ≥ 50%): sin hierro (iv ni oral)	Determinación de parámetros ferrocínéticos al inicio de tratamiento y su monitorización Suplementación con hierro (oral o iv) en pacientes con CIA en tratamiento con ESA, con o sin déficit de hierro
Beneficios	No valorado	La suplementación con hierro iv aumenta la respuesta a los ESA y reduce las transfusiones de sangre, en comparación con el hierro oral	El hierro iv es superior al hierro oral en aumentar la respuesta a los ESA y en reducir el riesgo de transfusión	Aumenta los niveles de Hb y reduce las transfusiones de sangre
Riesgos	No valorado	No establecida la toxicidad a largo plazo No administrar en pacientes con infección activa o asociado a QT cardiotóxica	No administrar en pacientes con infección activa La mayoría de los efectos secundarios graves se asocian al hierro dextrano	No valorado

(Continúa en página siguiente)

Para la guía de la EORTC (35), puede considerarse iniciar el tratamiento con Hb < 12 g/dl en pacientes anémicos asintomáticos para prevenir nuevos descensos de Hb según factores de riesgo. Para la guía de la ASCO/ASH en su última actualización (38), podría

considerarse el inicio de tratamiento con ESA con niveles de Hb > 10 mg/dl en determinadas circunstancias clínicas (patología pulmonar o cardiaca severa) y según la meta del tratamiento y las preferencias del paciente (Tabla I).

TABLA I (Cont.)

RESUMEN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EORTC, ESMO, NCCN Y ASCO/ASH SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

	<i>EORTC (2007)</i> <i>Bokemeyer C, et al. (35)</i>	<i>ESMO 2018</i> <i>Aapro M, et al. (36)</i>	<i>NCCN 2019</i> <i>Sue Becker P (37)</i>	<i>ASCO/ASH (2019)</i> <i>Bohlius J, et al. (38)</i>
<i>Tratamiento con transfusión alogénica de sangre (glóbulos rojos):</i>				
Recomendaciones	Evaluar transfusión de glóbulos rojos si Hb ≤ 9 g/dl en pacientes en tratamiento con QT y/RT	<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con Hb $< 7-8$ g/dL – Pacientes sintomáticos con necesidad de mejoría sintomática y Hb > 8 g/dL 	Primera opción de tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer con Hb ≤ 11 g/dl o un descenso ≥ 2 g/dl: <ul style="list-style-type: none"> – Sintomático – Asintomático con comorbilidades (cardiaca o pulmonar crónica o cerebral vascular) – Asintomático con alto riesgo descenso nivel Hb tras tratamiento QT y/o RT. 	La transfusión de sangre es una opción de tratamiento alternativa dependiendo de la severidad de la anemia y de las circunstancias clínicas del paciente
Riesgos	No valorado	Aumento del riesgo de ET Posible disminución de la supervivencia Reacciones transfusionales; sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO); transmisión de patógenos; inmunosupresión con aumento riesgo infecciones	Aumento del riesgo de ET Posible disminución de la supervivencia Reacciones transfusionales; sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO); transmisión de patógenos; aloinmunización y pobre respuesta a futuras transfusiones de plaquetas	No valorado

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Hb: hemoglobina; CIA: anemia inducida por quimioterapia; ET: eventos tromboembólicos; IV: intravenoso.

ASOCIACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO AL TRATAMIENTO CON ESA

Entre 2004 y 2011, se han publicado 8 ensayos clínicos aleatorizados que han valorado la eficacia de la asociación de hierro intravenoso (iv) al tratamiento con ESA en el manejo de la anemia en el paciente con cáncer (39-46): siete estudios enfocados en la anemia inducida por quimioterapia y uno en pacientes con neoplasias linfoproliferativas que no recibieron quimioterapia (41).

Respecto al tipo de déficit de hierro, uno de los ensayos incluyó solo pacientes con déficit absoluto de hierro (39), en seis estudios se incluyeron pacientes con déficit

funcional de hierro (40-42,44-46) y en un ensayo pacientes sin déficit de hierro (absoluto ni funcional) (43). Todos los ensayos excepto uno (46) observaron un aumento significativo de la respuesta hematopoyética y de los niveles de Hb con la asociación de hierro intravenoso al tratamiento con ESA comparado con el tratamiento de ESA solo, en pacientes anémicos con o sin déficit de hierro (absoluto o funcional). Algunos estudios también mostraron beneficios adicionales con la administración de hierro intravenoso, como la reducción del número de transfusiones (42), la disminución del uso de ESA (41) y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (39).

Hasta la fecha, tres metaanálisis han evaluado el uso de hierro suplementario asociado con un ESA. En el primer metaanálisis publicado en 2012 por Petrelli y cols. (47), se recogieron los datos procedentes de los 8 ensayos clínicos controlados aleatorios que comparaban la asociación de hierro parenteral u oral o no hierro al tratamiento con ESA en un total de 1606 pacientes anémicos con cáncer. El hierro parenteral redujo el riesgo de transfusiones en un 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,97) y aumentó la posibilidad de respuesta hematopoyética en un 29% (RR: 1,29; IC 95%: 1,13-1,48) en comparación con la administración solo de ESA. Por el contrario, el hierro oral no aumentó la respuesta hematopoyética (RR: 1,04; IC 95%: 0,9-1,20) ni redujo la tasa de transfusión (RR: 0,68; IC 95%: 0,44-1,05) en comparación con la no administración de hierro. En el análisis de subgrupos (adición de hierro iv frente a hierro oral comparado con ningún hierro) se confirma que solo la formulación parenteral confiere un beneficio adicional cuando se asocia a los ESA. El metaanálisis presentó una alta heterogeneidad (I^2 63%) debido a la gran variabilidad en el diseño, tipo y dosis de ESA y hierro utilizados en los diferentes ensayos. Finalmente, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre el hierro parenteral, el hierro oral o la no administración de hierro (RR = 0,92).

En el metaanálisis realizado por Gafer-Gvili y cols. (48) y publicado en 2013, se incluyeron 11 ensayos aleatorizados que comparaban el uso de hierro iv, hierro oral o no hierro en 1681 pacientes con anemia inducida por QT (CIA). Estos 11 ensayos presentaban una gran heterogeneidad entre ellos: nueve estudios utilizaron ESA y dos no, ambos con pequeño tamaño muestral y realizados en pacientes con cáncer ginecológico. La quimioterapia se administró en todos menos en un ensayo, que incluyó trastornos linfoproliferativos indolentes. La mayoría de los ensayos incluyeron principalmente pacientes con tumores sólidos, linfomas y mielomas. El hierro intravenoso aumentó significativamente la tasa de respuesta hematopoyética (RR = 1,28; IC 95%: 1,125 a 1,45) y disminuyó la tasa de transfusiones de sangre (RR= 0,76; IC 95%: 0,61 a 0,95). El aumento en la tasa de respuesta hematopoyética se correlacionó con la dosis total de hierro iv, independientemente del estado basal del hierro. Se observó también un aumento significativo en el número de pacientes con mejoría en las escalas de calidad de vida en el brazo de hierro IV (RR = 1,25; IC 95%: 1,05, 1,49).

El perfil de mortalidad y seguridad fue comparable entre grupos. No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento entre el brazo de hierro iv y el brazo de atención estándar (RR 1,13; IC 95%: 0,75 a 1,70), ni en la tasa de cualquier evento adverso (RR = 0,99; IC 95%: 0,93 a 1,04). Tampoco hubo diferencias en la aparición de eventos tromboembólicos (RR = 1,03; IC 95%: 0,59, 1,80) o de eventos cardiovasculares (RR = 1,08; IC 95%: 0,65, 1,78).

En la última revisión de la Cochrane del 2016 llevada a cabo por Mhaskar y cols. (49), se incluyeron 2087 pacientes procedentes de ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban la eficacia de la asociación de ESA más hierro frente a ESA solo en pacientes con anemia inducida por QT (CIA). No se encontró ningún ensayo que comparara solo hierro frente a ESA solo en pacientes con CIA. El metaanálisis encontró un efecto beneficioso de la asociación de hierro al tratamiento con ESA en comparación con el uso de ESA solo en la respuesta hematopoyética (RR: 1,17; IC 95%: 1,09 a 1,26). En el análisis de subgrupos, solo la suplementación con hierro intravenoso (iv) mejoró la respuesta hematopoyética (RR 1,20; IC del 95%: 1,10 a 1,31) en comparación con el tratamiento de ESA solo.; mientras que el hierro oral no mostró beneficio (RR 1,04; IC 95%: 0,87-1,24). Además, la administración de hierro (oral o iv) con ESA redujo la tasa de transfusión en comparación con ningún hierro (RR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,9). No se encontró evidencia de una diferencia en el riesgo de eventos tromboembólicos de grado III-IV (RR: 0,95; IC del 95%: 0,54 a 1,65). La incidencia de mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) fue del 0%. Tampoco se observaron diferencias en la calidad de vida con la adición de hierro (iv u oral) al tratamiento con ESA.

Varios ensayos publicados con una muestra pequeña de pacientes con cáncer ginecológico (50,51) o con neoplasias malignas linfoides y dos estudios observacionales prospectivos (53,54) han observado que algunos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento con hierro intravenoso incluso sin el uso concomitante de eritropoyetinas, en términos de aumento de la concentración de Hb y reducción de la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

CONCLUSIONES

1. En todos los pacientes con cáncer, pero especialmente en aquellos que van a recibir quimioterapia, radioterapia o cirugía, debería investigarse la presencia de anemia y sus causas para poder planificar una estrategia terapéutica adecuada.
2. Con los datos de los que disponemos actualmente, podemos recomendar el tratamiento de la anemia inducida por QT con ESA dentro de las recomendaciones e indicaciones aprobadas, valorando los riesgos y beneficios en cada paciente, iniciando el tratamiento cuando los niveles de hemoglobina bajen por debajo de los 10-11 g/dl y respetando el nivel de hemoglobina objetivo en torno los 11-12 g/dl como el óptimo para reducir las transfusiones y conseguir el máximo incremento en la calidad de vida de los pacientes sin producir un efecto deletéreo en su supervivencia ni un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos.

3. Comparado con la administración de agentes eritropoyéticos solos, el uso concomitante de hierro iv con ESA mejora la respuesta hematológica y disminuye la tasa de transfusiones, independientemente del estado ferropénico del paciente. También puede mejorar la calidad de vida y disminuir el consumo de ESA. Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de hierro iv en monoterapia (sin ESA) en el tratamiento de la anemia inducida por QT. No obstante, en pacientes anémicos con cáncer y déficit de hierro que no puedan recibir tratamiento con ESA por algún motivo, puede recomendarse la administración de suplementos de hierro intravenoso en monoterapia.
4. La transfusión de sangre alogénica debería aplicarse únicamente para el tratamiento de anemias sintomáticas con compromiso de la oxigenación, siempre que no haya un tratamiento específico de la misma o su corrección no se produzca en la velocidad o en la intensidad deseada, ya que es solo una solución transitoria no exenta de numerosos riesgos o efectos no deseados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee 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. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, et al. The risk for anemia with targeted therapy for solid tumors. *The Oncologist* 2012;17:715-24.
3. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95(4):888-95.
4. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer* 2001;92(4):903-8.
5. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, et al. Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer* 2002;87(10):1066-71.
6. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1069-75.
7. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
8. Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994;21(2 Suppl 3):3-8.
9. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, et al. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1983;51(6):1101-6.
10. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012;23:1954-62. DOI: 10.1093/annonc/mds112
11. De Castro J, Gascón P, Casas A, et al. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2014. DOI: 10.1007/s12094-013-1155-5
12. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011;22(118):3222-7.
13. Ludwig H, Muldur E, Endler G, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013;24:1886-92. DOI: 10.1093/annonc/mdt118
14. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340(6):438-47.
15. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine. Second of two parts-blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340(7):525-33.
16. Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, et al. Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. Canadian Cost of Transfusion Study Group. *CMAJ* 1996;154(10):1501-8.
17. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 2009;14(Suppl.1):43-56.
18. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377-81.
19. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16.
20. Kuduvali M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:592-8.
21. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The Oncologist* 2011;16(Suppl.3):12-8.
22. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011;16(Suppl.3):3-11.
23. Blasi B, D'Alessandro A, Ramundo N, et al. Red blood cell storage and cell morphology. *Transfus Med* 2012;22(2):90-6.
24. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358(12):1229-39.
25. Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest* 2012;122(4):1444-58.
26. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2865-74.
27. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2486-94.
28. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1211-20.
29. Ross SD, Allen IE, Henry DH, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28(6):801-31.
30. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):489-98.
31. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1155-66.
32. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998;25(3 Suppl.7):43-6.

33. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3412-25.
34. Quirt I, Robeson C, Lau CY, et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4126-34.
35. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43(2):258-70. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.10.014
36. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.4):iv96-iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
37. Sue Becker P, Griffiths EA, Alwan L, et al. Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. In *Hematopoietic Growth Factors NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) v2.2019*.
38. Bolhous J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of Cancer-Associated Anemia with Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice guideline Update. *J Clin Oncol* 2019;37. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142>
39. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.
40. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12(2):231-42.
41. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21:627-32.
42. 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(10):1611-8.
43. Pedrazzoli P, Farris A, del PS, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1619-25.
44. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol* 2010;85(9):655-63.
45. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. *Oncologist* 2010;15(8):894-902. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0020
46. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011;29(1):97-105.
47. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:179-87. DOI 10.1007/s00432-011-1072-3
48. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013;52(1):18-29. DOI: 10.3109/0284186X.2012.702921
49. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2. Art. No.: CD009624. DOI: 10.1002/14651858.CD009624.pub2
50. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010;116:522-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.12.004
51. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;105:199-204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.11.014
52. Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol* 2014;31(12):302. DOI: 10.1007/s12032-014-0302-3
53. Steinmetz T, Tschekne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013;24(2):475-82. DOI: 10.1093/annonc/mds338
54. Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer* 2016;24(1):67-75. DOI: 10.1007/s00520-015-2728-3

¿Cuándo formar al paciente con cáncer en trombosis?

LAURA ORTEGA MORÁN, MANUEL ALVA BIANCHI, ANDRÉS MUÑOZ MARTÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo incrementado de sufrir complicaciones tromboembólicas venosas en comparación con la población general. Sin embargo, este riesgo no es constante, sino que varía entre los diferentes pacientes con cáncer y, en un mismo paciente, durante la evolución de la enfermedad (1).

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es, con frecuencia, una complicación multifactorial en el paciente con cáncer. Se han descrito factores de riesgo relacionados con el tumor (localización del tumor primario, grado histológico, estadio tumoral...), con los tratamientos administrados (cirugía, hospitalización, presencia de catéteres venosos centrales, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, agentes antiangiogénicos, fármacos inmunomoduladores, agentes estimulantes de la eritropoyesis y transfusiones concentrados de hematíes o plaquetas) y con el paciente (edad avanzada, obesidad, inmovilización, antecedentes de trombosis, factores genéticos protrombóticos —como factor V Leiden—, otras comorbilidades...) (2).

En los últimos años se han identificado nuevos factores de riesgo relacionados con marcadores moleculares. Así, se ha descrito una incidencia de ETV superior al 30% en pacientes con cáncer de pulmón con reordenamiento del gen ALK (3) y superior al 40% en pacientes con reordenamiento del gen ROS-1 (4). Por el contrario, la mutación de IDH1 en tumores cerebrales malignos se ha asociado a un bajo riesgo de ETV (5). Finalmente, la administración de nuevos agentes antineoplásicos, como los inhibidores de ciclinas en pacientes con cáncer de

mama (6) o los inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma (7), se ha asociado a un incremento del riesgo de ETV. Los principales factores de riesgo han sido resumidos en la tabla I (8).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La guía sobre profilaxis y tratamiento de la ETV de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), recientemente actualizada (1), recomienda la evaluación del riesgo de trombosis en el paciente con cáncer al inicio y periódicamente después, especialmente en situaciones de alto riesgo, como el inicio de un tratamiento antineoplásico sistémico o la hospitalización. La identificación de los pacientes que presentan un riesgo elevado de trombosis permitiría, por un lado, la implementación de estrategias eficientes de prevención, reduciendo la morbilidad, la mortalidad y los costes asociados a esta complicación, y, por otro lado, la educación de los pacientes sobre los síntomas/signos de alarma, favoreciendo de esta manera el diagnóstico precoz.

En los últimos años se han desarrollado varios modelos que, utilizando variables clínicas, analíticas o genéticas, pretenden predecir el riesgo de ETV en pacientes con tumores sólidos que van a recibir un tratamiento antineoplásico sistémico en régimen ambulatorio. Estos modelos han sido resumidos en la tabla II (9,10). El *score* de Khorana, primer modelo desarrollado y validado, emplea 5 variables clínicas (localización del tumor primario, cifra de plaquetas prequimioterapia, cifra de hemoglobina prequimioterapia, cifra de leucocitos prequimioterapia e índice de masa corporal) para clasificar a los pacientes en 3 categorías de riesgo (alto, intermedio y bajo). Este *score*, a pesar de tener muchas limitaciones, es el que recomienda actualmente la guía ASCO para la evaluación del riesgo de trombosis en este contexto.

TABLA I

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER. MODIFICADO DE MUÑOZ, ET AL. (8)

<i>Relacionados con el tumor</i>	<i>Relacionados con los tratamientos</i>	<i>Relacionados con el paciente</i>
Localización del tumor primario (páncreas, estómago)	Quimioterapia (cisplatino)	Edad avanzada
Estadio (metastásico > localmente avanzado / localizado)	Cirugía	Sexo femenino
Histología (adenocarcinoma > carcinoma epidermoide)	Hospitalización	Tabaco
Grado (alto grado > bajo grado)	Hormonoterapia	Obesidad
Periodo inicial tras el diagnóstico (3-6 meses)	Catéteres venosos centrales	Embarazo
Enfermedad activa	Glucocorticoides	Antecedentes de trombosis
Comprensión vascular debido a masa tumoral / adenopatías	Transfusión concentrados hematíes / plaquetas	Insuficiencia venosa crónica
Marcadores moleculares (ALK +, ROS1 +, IDH1 -)	Agentes estimulantes eritropoyesis	Comorbilidades (infecciones, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, trombosis arterial, etc.)
	Fármacos antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida)	Mal estado funcional
	Fármacos dirigidos contra EGFR	Bajo nivel de actividad / ejercicio físico
	Inhibidores de ciclinas (cáncer de mama)	Trauma mayor
	Inhibidores de BRAF-MEK (melanoma)	Inmovilización
		Trombofilia hereditaria (Factor V Leiden)

MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN EL PACIENTE CON CÁNCER. MODIFICADO DE PACHÓN, ET AL. (9)

TABLA II

Tipo de tumor	Khorana	Vienna-CATS	PROTECHT	CONKO-004	ONKOTEV	COMPASS-CAT*	TiC-Onco	TiC-Onco-e	Pabinger
Hemoglobina prequimioterapia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Leucocitos prequimioterapia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Plaquetas prequimioterapia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
IMC	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Dímero-D	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
P-selectina	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí
Gemcitabina/	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
QT basada en platino	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Estado funcional	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
Estadio tumoral	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Historia de ETV	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Compresión vascular/linfática por el tumor	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Antraciclina / HT	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Tiempo desde el diagnóstico del cáncer	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
CVC	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
FRCV	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Hospitalización reciente por causa médica	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Score de riesgo genético	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No

*Limitado a cáncer de mama, colorrectal, de pulmón y de ovario. QT: quimioterapia. ETV: enfermedad tromboembólica venosa. HT: hormonoterapia. CVC: catéter venoso central. FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

TABLA III

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA ASCO 2019 (1) SOBRE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

ASCO 2019 (1)

Recomendación 1. Existe una variación sustancial en el riesgo de ETV entre los distintos pacientes con cáncer y los diferentes contextos oncológicos. Debería **evaluarse el riesgo de ETV en el paciente con cáncer al inicio y periódicamente después**, especialmente al inicio de un tratamiento antineoplásico sistémico o en el momento de la hospitalización. Los factores de riesgo individuales, incluyendo los biomarcadores o el lugar del tumor primario, no identifican de forma fiable los pacientes con elevado riesgo de ETV. En los pacientes con tumores sólidos que están recibiendo un tratamiento sistémico en el **contexto ambulatorio**, puede emplearse una **herramienta validada para la evaluación del riesgo de ETV (score Khorana)** (tipo: basado en la evidencia; calidad de la evidencia: intermedia; fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 2. Los oncólogos y miembros del equipo de oncología deberían **educar a los pacientes sobre la ETV, especialmente en situaciones de elevado riesgo**, como la cirugía mayor, la hospitalización o durante el tratamiento con antineoplásicos sistémicos (tipo: consenso; calidad de la evidencia: insuficiente; fuerza de la recomendación: fuerte).

Ha sido empleado para la identificación de los pacientes de alto riesgo en los recientes estudios de trombotoprofilaxis con anticoagulantes orales de acción directa. Las principales recomendaciones para la evaluación del riesgo de ETV en el paciente con cáncer de la guía ASCO 2019 han sido resumidas en la tabla III (1).

En conclusión, el riesgo de trombosis en el paciente con cáncer no es estático, sino que varía entre los diferentes pacientes y durante la evolución de la enfermedad. Es recomendable su evaluación al inicio y periódicamente después con el objetivo de identificar a los pacientes que presenten un riesgo elevado y que puedan beneficiarse de estrategias de trombotoprofilaxis o formación al paciente para favorecer el diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2019;37(19):2617-2631. DOI: 10.1200/JCO.2019.01461
2. Farge D, Frere C, Connors JM, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
3. Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2018;51(5). DOI: 10.1183/13993003.02431-2017
4. Muñoz Unceta N, Zugazagoitia J, Manzano A, et al. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y traslocación ROS1. Póster presentado en el Congreso SEOM 2019; 22-25 de octubre de 2019, Madrid (España).
5. Nazari MS, Riedl J, Preusser M, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2018;16(6):1121-7. doi: 10.1111/jth.14129
6. Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Cyclin-dependent kinase inhibitor-associated thromboembolism. *JAMA Oncol* 2019;5(2):141-2. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5529
7. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e198890. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8890
8. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2014;16(12):1079-90. DOI: 10.1007/s12094-014-1238-y
9. Pachón V, Trujillo Santos J, Domènech P, et al. Cancer-associated thrombosis: Beyond clinical practice guidelines—a multidisciplinary (SEMI–SEOM–SETH) expert consensus. *TH Open* 2018;2:e373-86.
10. Muñoz A, Ay C, Gritz E, et al. A clinical-genetic risk score to predict cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. Comunicación oral presentada en el Congreso ICTH 2019; 6-10 julio 2019, Melbourne (Australia).

Personalización del tratamiento en la primera línea de cáncer de ovario avanzado: presente y futuro

PILAR BARRETINA

Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Universitari Dr. J. Trueta. Girona

Los cánceres de ovario, de trompas de Falopio o el peritoneal primario siguen siendo los más letales de los tumores ginecológicos. Con unas 3000 pacientes diagnosticadas por año en España, 2000 fallecen a causa de la enfermedad (1). El 75% de las pacientes se diagnostican en fase avanzada (estadios FIGO III y IV), en los el tratamiento se basa en la combinación de cirugía de citorreducción y la quimioterapia basada en carboplatino-paclitaxel. Desde la introducción del paclitaxel en 1996 (2), los esfuerzos realizados para intentar mejorar los resultados del tratamiento se vieron limitados hasta la aparición de las terapias dirigidas.

La primera en introducirse fue el bevacizumab. Dos estudios pivotaes, pivotaes GOG 218 (3) y ICON 7 (4) con bevacizumab concomitante con carboplatino-paclitaxel y posterior de mantenimiento, mostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión entre las pacientes de alto volumen tumoral (estadios III con enfermedad residual tras cirugía y estadios IV. Los resultados a largo plazo han evidenciado un beneficio en supervivencia global en el subgrupo de estadios IV. A pesar de estos resultados, no se ha conseguido validar ningún biomarcador predictivo de respuesta (5).

El mejor conocimiento a nivel molecular del carcinoma epitelial de ovario llevó al desarrollo de los inhibidores de PARP, especialmente activos entre las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA 1 y 2 somáticas y/o germinales, ya convertidos en tratamiento de mantenimiento estándar en la recaída tras la respuesta a quimioterapia basada en platino (6). Los inhibidores de PARP también han demostrado beneficio significativo entre las pacientes sin mutación de BRCA, con mayor beneficio entre aquellas que presentan un déficit de recombinación homóloga a nivel tumoral (7). Estos resultados llevaron al desarrollo de estudios de mantenimiento en primera línea de reciente publicación.

El estudio SOLO 1 (8) mostró que la adición de olaparib de mantenimiento durante 2 años tras la respuesta al tratamiento de primera línea implica una clara reducción en el riesgo de recidiva o muerte entre las pacientes portadoras de mutación en BRCA con una HR 0,30. Posteriormente se han publicado los resultados del estudio PRIMA (9) (con niraparib) y el estudio VELIA (10) (con veliparib), que incluyeron pacientes portadoras y no portadoras de mutación en los genes *BRCA*. Los datos evidencian que las pacientes portadoras de mutación en los genes *BRCA* 1 y/o 2, ya sea de la línea germinal o somática, son las que obtienen el beneficio de mayor magnitud. También es significativo el beneficio en el global de la población.

Recientemente, la publicación del estudio PAOLA (11) ha estudiado el valor de añadir olaparib a las pacientes que reciben tratamiento con platino-taxano y bevacizumab, independientemente del estatus mutacional de BRCA. La adición de olaparib a bevacizumab mostró un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión, también de mayor magnitud entre las pacientes con mutación de BRCA.

Estos estudios han aportado datos importantes en relación al beneficio del tratamiento de mantenimiento en primera línea con inhibidores de PARP, a pesar de sus limitaciones (distintas subpoblaciones y estratificación, falta de brazo comparador con otra terapia dirigida).

Este beneficio es de gran magnitud entre las pacientes con mutación de BRCA, pero también entre las no mutadas, especialmente entre las que presentan déficit de recombinación homóloga.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019. 2019. Disponible en: www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2019.pdf

2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
5. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2317-28.
6. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol* 2017;18(9):e510]. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
7. Cook SA, Tinker AV. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. *BioDrugs* 2019;33(3):255-73.
8. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
9. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402.
10. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403-15.
11. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.

Cuando el platino no es la mejor opción

ANA DE JUAN FERRÉ, PATRICIA GARCÍA VALIENTE, BELÉN CAMELO HERNÁNDEZ

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

INTRODUCCIÓN

El cisplatino y el carboplatino son fármacos claves en el tratamiento sistémico del cáncer de ovario (CO), tanto en primera línea como en recaída. Muchas pacientes requerirán varias líneas de quimioterapia y, entre ellas, el retratamiento con platino es una opción terapéutica muy utilizada, sobre todo en recaídas con intervalo libre de tratamiento desde la última dosis de platino de más de 6 meses (ILTp > 6 m) (1). Son agentes alquilantes que se unen al surco mayor del ADN y provocan un efecto citotóxico formando puentes intracatenarios e intercatenarios. Si los sistemas reparativos de la célula están alterados, estos daños del ADN no pueden corregirse y la célula tumoral muere. Esta deficiencia en la reparación homóloga (HRD) ocurre en un porcentaje no despreciable de tumores ováricos y es una de las explicaciones de la especial actividad de los derivados del platino en este tumor.

Por otra parte, tanto bevacizumab como los inhibidores de PARP (IPARP) están incorporándose o se han incorporado ya en primera línea y en primera recaída (o ulteriores) más allá de 6 meses (2). Pero su desarrollo clínico en el mantenimiento de CO se ha ligado a la administración de platinos:

- Los IPARP se administran como terapia de mantenimiento siempre y cuando se haya verificado la respuesta a platino (3).
- Y los ensayos clínicos con bevacizumab en primera línea y en recaídas con ILTp > 6 meses se utilizan de forma concomitante con una combinación con platino y, posteriormente, se mantienen en monoterapia como mantenimiento (4,5).

Las combinaciones con platinos y los mantenimientos son claves en el tratamiento del CO, pero a la hora de diseñar la mejor estrategia en la recaída, se consideran

varios factores relevantes, como el ILT, la situación general de la paciente, las características histológicas y moleculares del tumor, la respuesta obtenida, las toxicidades acumuladas, el número de líneas previas, el tipo de recurrencia (carga tumoral, presencia de síntomas) (2). Pero, sin duda, uno de los más relevantes es conocer el estatus de BRCA, no solo por sus implicaciones hereditarias, sino también por ser un factor pronóstico y predictor de respuesta a IPARP y a diferentes quimioterapias: platino, antraciclinas, trabectedina...

A pesar del papel primordial del tratamiento con platino, en ciertas circunstancias y para determinadas pacientes, el retratamiento con platino no es la mejor opción (8):

- Pacientes con recaída con ILTp < 6 meses.
- Pacientes con ILTp > 6 meses, que han recibido IPARP y bevacizumab y que tienen baja probabilidad de respuesta a platino.
- Pacientes con reacciones de hipersensibilidad al carboplatino y toxicidad residual secundaria a los tratamientos previos con platino.

PACIENTES CON RECAÍDA CON ILTP < 6 MESES

Los pacientes con recaída con un ILTp < 6 meses tienen mal pronóstico. La cirugía solo tiene un papel puramente paliativo de complicaciones como la obstrucción, y los tratamientos sistémicos no están estandarizados. La estrategia debe ser individualizada y considerar la toxicidad acumulada previa, la edad y la situación general de la paciente. En ocasiones, el tratamiento de apoyo puede ser la mejor opción.

En general, el tratamiento sistémico consiste en una monoquimioterapia secuencial con el objetivo de mejorar los síntomas sin empeoramiento de la calidad de vida. Los fármacos disponibles tienen una actividad modesta,

con solo 10-25% de respuestas objetivas, con mediana de supervivencia libre de progresión de 3-4 meses y de supervivencia global de 9-12 meses. Entre ellos están: adriamicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal, topotecán, gemcitabina... y el clínico debe seleccionar uno de ellos basándose en las características ya mencionadas (2). También puede considerarse la adición de bevacizumab a la QT (6) en pacientes que no tengan contraindicación o no lo hayan recibido previamente. Esta combinación mejora los síntomas, la supervivencia libre de progresión (SLP) (6,7 meses) y la supervivencia global (SG) (16,7 meses). Es especialmente interesante la combinación de paclitaxel semanal y bevacizumab con medianas de SLP en torno a los 10 meses.

La hormonoterapia podría tener un papel en este contexto tan desfavorable. Un ensayo clínico publicado en 2017 (7) aleatoriza a pacientes con CO y recaída en los primeros 6 meses desde la última quimioterapia con platino a quimioterapia (n = 156) u hormonoterapia con tamoxifeno (n = 82). El tratamiento con quimioterapia otorga un beneficio en SLP, pero sin diferencia en SG.

Pero, sin duda alguna, en este contexto tan desfavorable siempre debe considerarse la inclusión en un ensayo clínico con fármacos prometedores (Tabla I).

PACIENTES CON ILTP > 6 MESES QUE HAN RECIBIDO IPARP Y BEVACIZUMAB Y QUE TIENEN BAJA PROBABILIDAD DE RESPUESTA A PLATINO

La quimiosensibilidad a los compuestos con platino aumenta teóricamente de forma proporcional con el intervalo libre desde la última dosis. Así, en las pacientes con recaída más allá de 12 meses, la posibilidad de respuesta a un retratamiento con una combinación con platino es de aproximadamente del 60%, mientras que si la recaída se produce en el intervalo de 6-12 meses, esta probabilidad se reduce al 30%. Así, en general (si no hay contraindicación), la opción preferida en recaídas tardías es una combinación con platino, mientras que en recaídas de 6-12 meses, en las que la sensibilidad a este fármaco no es tan clara, podrían considerarse otras posibilidades sin platino, sobre todo si la paciente ya ha recibido bevacizumab e IPARP en líneas previas (8). La hipótesis de esta estrategia radica en que la prolongación artificial del intervalo libre de platino utilizando otros fármacos podría revertir su sensibilidad.

El primer estudio aleatorizado publicado que indagaba esta cuestión es el MITO 8 (9), que compara la secuencia experimental con monoterapia sin platino (en su mayoría doxorubicina liposomal pegilada [DLP]) seguida de una

TABLA I

ALGUNOS EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN CO CON ILTP MENOR DE 6 MESES

	Fármacos	Estudio	Fármaco
IPARP	Monoterapia	Olaparib Niraparib (QUADRA) Rucaparib	Gyncol Oncol 2016 Lancet Oncol 2019 Gyncol Oncol 2017
	Y quimioterapia	Olaparib y DLP (ROLANDO)	Futtrue Sci AO 2019
	Y antiangiogénicos	Olaparib y cediranib (NRG-GY005) Olaparib y Pembrolizumab (MEDIOLA)	ASCO 2018
	E inmunoterapia	Niraparib y pembrolizumab (TOPACIO)	Jama Oncol 2019
Inmunoterapia	Nivolumab	Fase II	J Clin Oncol 2015
	Pembrolizumab	KEYNOTE-100	Ann Oncol 2019
	Avelumab	JAVELIN 200	Future Oncol 2018
	Atezolizumab	AGO-OVAR 2.29	Gynecol Oncol 2019
Otros	Lurbinectedina	CORAIL	Ann Oncol 2017
	Mirvetuximab	FORWARD	J Clin Oncol 2017
	Prexasertib	Inh Checkpoint kinasa 1	Lancet Oncol 2018

combinación con platino frente a la secuencia inversa. Se demuestra que la prolongación artificial del ILTp con monoquimioterapia no es efectiva en recaída de CO —parcialmente sensible— (SG mediana: 21,8 meses frente 24,5 meses; HR: 1,38, IC 95%, 0,99-1,94, p 0,006) y, por lo tanto, confirma que la combinación con platino debería ser el tratamiento recomendado en este subgrupo.

El segundo estudio de fase III diseñado con este mismo propósito es el INNOVATYON (INternational OVarian cancer patients Treated with YONdelis). Ha finalizado su reclutamiento, pero todavía no está publicado. La principal diferencia con el estudio MITO 8 radica en que el régimen sin platino, en lugar de monoterapia, es una combinación (concretamente trabectedina y DLP). La justificación de este trabajo deriva del estudio de fase III OVA-301 (10), en el que se incluyeron 672 pacientes con recaída de CO que recibían trabectedina y DLP o DLP en monoterapia. Se demostró superioridad de la combinación frente a la monoterapia en SLP en la población global. Particularmente interesantes fueron los resultados en la población parcialmente sensible (ILP 6-12 meses) (n = 224), que incluso mostró diferencias en SG (23 meses frente a 17,1 meses). La administración de esta combinación sin platino permitió retrasar la utilización de platino y en aquellas pacientes que recibieron este fármaco como línea subsiguiente permitió incrementar la SG. Este subanálisis genera la hipótesis de que prolongar el tiempo libre de platino con una combinación sin platino en pacientes con ILP 6-12 meses puede aumentar la sensibilidad a platino en el retratamiento (15). Desde la publicación del OVA-301, la experiencia con trabectedina y DLP en la práctica clínica (11,12) queda reflejada en la tabla II.

Trabectedina muestra especial actividad en los tumores con mutación en BRCA. El estudio de fase II MITO 15 (13) se ha realizado en pacientes con CO que presentan mutación en BRCA o un fenotipo BRCAness. Se evaluó la respuesta a trabectedina en función del estado mutacional. Se incluyeron 88 pacientes que se estratificaron según el número de líneas previas con respuesta a platino: moderadamente sensibles si habían tenido menos de 3 líneas y muy sensibles cuando habían tenido más de 3 líneas con respuesta a platino. En ambos grupos se objetivaron resultados prometedores, pero más llamativos en el grupo muy sensible: RC, 9,5%; RP, 40,5%; EE, 23,8%, SLP, 24 semanas. Recientemente se han publicado los resultados del estudio OVC-3006 (14), especialmente interesantes en pacientes con CO y mutación en BRCA. Se incluyen mujeres con CO con recaída a más de 6 meses y a lo sumo 2 líneas previas de quimioterapia. Se aleatorizan a recibir trabectedina y DLP o DLP en monoterapia. El objetivo primario era SG sin que se alcanzaran diferencias significativas. Sin embargo, en la población con mutación en BRCA (objetivo exploratorio) se objetiva ventaja en SG a favor de la combinación

(HR 0,542, IC 95%: 0,327-0,901), y esta diferencia es mucho más llamativa en recaídas con ILTp 6-12 meses. La combinación y la actividad de trabectedina con bevacizumab se ha comunicado recientemente (15).

PACIENTES CON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD AL CARBOPLATINO Y TOXICIDAD RESIDUAL SECUNDARIA A LOS TRATAMIENTOS PREVIOS CON PLATINO

Las reacciones de hipersensibilidad al carboplatino son un hecho frecuente en el retratamiento de las pacientes con CO, con una incidencia según las series del 1 al 44%. Habitualmente suceden a partir de la administración del octavo ciclo (menos del 1% ocurren antes del 5.º ciclo, un 6,5% en el 6.º ciclo, un 27% a partir del 7.º ciclo y hasta un 44% en la tercera línea de tratamiento) (16).

Alternativas como la disminución del ritmo de infusión o la sustitución por cisplatino (con premedicación) no están exentas de riesgos. La tasa de reaparición —incluso grave— tras el enlentecimiento de la infusión es elevada, aproximadamente del 40%, y aunque no se conoce la verdadera incidencia de reacciones cruzadas con sales de platino, puede desarrollarse hipersensibilidad en más del 25% de los casos. Algunas pacientes han recibido con éxito el cisplatino, pero se han reportado casos de reacciones graves y muertes por anafilaxia tras una reacción de hipersensibilidad a carboplatino (17).

Los protocolos de desensibilización pueden ser útiles hasta en un 70% de los casos. Deben reservarse para aquellos casos en los que el retratamiento con platino sea clave para el paciente (alta probabilidad de respuesta y sin opciones alternativas). Aunque no existe un protocolo de desensibilización claramente establecido, en cualquiera de los casos se requiere un equipo entrenado, disponibilidad de UCI y un servicio de alergología implicado.

Cuando una paciente ha recibido varias líneas de tratamiento, una de las toxicidades acumuladas más frecuentes es la neurotoxicidad que no solo está provocada por el platino, sino también por los taxanos. La neuropatía residual está presente hasta en un 20% de las pacientes que han recibido carboplatino y paclitaxel e interfiere con la calidad de vida. En el estudio MITO-4 publicado en el año 2006 (18) se analiza la duración de la neurotoxicidad tras el fin de la quimioterapia y un 15% de las pacientes la presentan a los 6 meses, un 14% a los 12 meses y hasta un 11% a los 24 meses.

Otras toxicidades acumulativas que limitan el retratamiento con carboplatino es la mielosupresión, que puede ser limitante de dosis. En otras ocasiones, la nefrototoxicidad y la ototoxicidad pueden condicionar la reutilización de estos agentes alquilantes. En estas ocasiones, hay que calibrar los pros y los contras de retratar con platino y puede ser recomendable utilizar otras combinaciones que permitan un intervalo libre de ciertas toxicidades (19).

TABLA II

EXPERIENCIA CLÍNICA CON TRABECTEDINA Y DLP

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Población</i>	<i>Líneas previas</i>	<i>Respuestas RC/RP/EE</i>		<i>SLP SG</i>
Italiano*				3 (8,8%)		
Nicoletto MO Tumori 2015	34	ILTp > 6 m	3 (2-10)	8 (23,5%)		6,1 m
				16 (47,1%)		16,3 m
OvaYond Reichert D ESGO 2017	77	ILTp > 6 m	-	5 (6,5%)		6,3 m
				19 (24,7%)		16,4 m
				16 (20,8%)		
PROSPECTYON Selle F ESGO 2017	101	All corners Sobre todo ILTp > 6 m		6-12 7 (12)	>12 4 (12)	6-12 5,9
				19 (33)	13 (39)	
				15 (26)	8 (24)	
NIMES† Pignata S ESGO 2018	158	ILTp > 6 m	> 2 el 75%	BC 66%		11,4 m

*La actividad se mantiene independientemente de las líneas previas.

†La actividad se mantiene independientemente de bevacizumab previo.

BIBLIOGRAFÍA

- Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24(12):3028-34.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
- Cook SA, Tinker AV. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. *BioDrugs* 2019;33(3):255-73.
- 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.
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779-91.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-8.
- Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomized, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer* 2017;116(4):455-63.
- Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. *Future Oncol* 2017;13(23s):11-6.
- Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3347-53.
- Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22(1):39-48.
- Colombo N, Hardy-Bessard AC, Ferrandina G, et al. Experience with trabectedin + pegylated liposomal doxorubicin for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer unsuited to platinum rechallenge. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(Supl.1):11-9.
- Romero I, Mallol P, Santaballa A, et al. Multicenter retrospective study to evaluate the impact of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin on the subsequent treatment in women with recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2019;30(6):628-35.
- Lorusso D, Scambia G, Pignata S, et al. Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA-mutated and/or BRCAness phenotype recurrent ovarian cancer patients: the MITO 15 trial. *Ann Oncol* 2016;27:487-93.
- Monk BJ, Herzog TJ, Wang G, et al. A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;S0090-8258(19)31873-6.
- Colombo N, Zaccarelli E, Baldoni A, et al. Multicenter, randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial on the efficacy and safety of the combination of bevacizumab and trabectedin with or without carboplatin in women with partially platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2019;121(9):744-50.
- Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010. pii: 207084.
- Miyamoto S, Okada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(9):795-804.
- Pignata S, De Placido S, Biamonte R, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer* 2006;6:5.
- Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl* 2014;12(2):13-6.

¿Cómo integramos hoy los inhibidores de PARP en el tratamiento de la recaída? Casos clínicos de mantenimiento y monoterapia

LUIS MANSO

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Actualmente existen 3 fármacos inhibidores de la encima PARP aprobados para el tratamiento del cáncer de ovario con recaída platino sensible. El tratamiento de mantenimiento con olaparib tras una quimioterapia basada en platinos en pacientes con mutación en BRCA demostró una mejoría significativa en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en el estudio 19 (1) y en el estudio SOLO2 (2). En el estudio 19, las pacientes sin mutación en BRCA también obtuvieron un beneficio en supervivencia libre de progresión, sin diferencias en supervivencia global (3,4). En este estudio, un 11% de las pacientes tratadas con olaparib aún mantienen tratamiento durante más de 6 años sin evidencia de progresión.

El estudio NOVA (5), que exploró el mantenimiento con niraparib tras tratamiento con platino, demostró una mejoría de la mediana de SLP tanto para la población con mutación de germinal para BRCA como sin ella (mutación somática o población *wild-type*). En el estudio ARIEL 3 (6), rucaparib administrado como tratamiento de mantenimiento después de respuesta a quimioterapia basada en platinos demostró resultados muy similares al estudio NOVA, tanto para la población con mutación de BRCA (tanto germinal como somática) como para la población con intención de tratar. Ambos estudios, NOVA y ARIEL 3, incluyeron la realización de una prueba para analizar el estado de déficit de recombinación homóloga tumoral (HRD), pero ninguno de los dos estudios fue capaz de encontrar una población que no se benefició de tratamiento con un inhibidor de PARP. Sin embargo, la magnitud del beneficio con estos fármacos fue mayor para las pacientes con mutación en BRCA, y menor para aquellas que no presentaban HRD.

OLAPARIB

Olaparib fue el primer iPARP introducido en la práctica clínica. El estudio 19 (1) aleatorizó a 265 pacientes

con cáncer de ovario recidivado a recibir tratamiento con olaparib (n = 136) frente placebo (n = 129) a dosis de 400 mg BID después de obtener una respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platinos, y demostró una mejoría de SLP de 3,6 meses a favor de olaparib (8,4 meses frente a 4,8 meses, HR 0,35, p < 0,001). En un estudio preplanificado, las pacientes con mutación de BRCA1/2 aún presentaron un mayor beneficio, con una ganancia de SLP de 6-9 meses (11,2 frente a 4,3 meses, HR 0,18, p < 0,001). Basado en estos datos, la EMA aprobó en 2014 el tratamiento con olaparib para pacientes con cáncer de ovario sensibles a platinos. Más recientemente, el estudio SOLO 2 (2) evaluó olaparib como terapia de mantenimiento en población con recidiva platino-sensible y mutación de BRCA, con una mejoría significativa de la SLP a favor de olaparib comparada con placebo (19,1 frente a 5,5 meses, HR 0,30, p < 0,0001).

NIRAPARIB

Niraparib es un potente inhibidor selectivo de PARP-1 y PARP-2 (7). El estudio ENGOT- OV16/NOVA trial (5), de fase III, aleatorizó a 555 pacientes con recidiva platino-sensible de cáncer de ovario a recibir niraparib a dosis diarias de 300 mg de mantenimiento frente a placebo. En la población con mutación germinal de BRCA, la SLP fue estadísticamente significativa a favor de niraparib (21 frente a 5,5 meses, HR 0,27, p < 0,001). A su vez, en la población sin mutación en BRCA germinal, pero con déficit en HRD, se encontró un beneficio en SLP a favor de niraparib (12,9 frente a 3,8 meses, HR 0,38, p < 0,001), y, además, se obtuvo beneficio a favor de niraparib para la población BRCA no mutada sin déficit de HRD (9,3 frente a 3,9 meses, HR 0,45, p < 0,001). En noviembre de 2017 la EMA aprobó niraparib como tratamiento de mantenimiento para mujeres con recidiva de cáncer de ovario platino-sensible.

RUCAPARIB

Rucaparib es un potente inhibidor de PARP. Su eficacia para el tratamiento del cáncer de ovario se demostró en dos estudios multicéntricos de una sola rama: Estudio 10 (8) y ARIEL 2 (9), con una tasa de respuestas del 59,5%. El estudio de fase III ARIEL 3 (6) evaluó la eficacia de rucaparib como terapia de mantenimiento después del tratamiento basado en platino en mujeres con recaída de cáncer de ovario platino-sensibles. 564 pacientes fueron aleatorizadas a recibir rucaparib a dosis de 600 mg BID o placebo en ciclos de 28 días. En la población con mutación de BRCA, la SLP fue estadísticamente significativa mejor para rucaparib (16,6 frente a 5,4 meses, HR 0,23, p = 0,0001). A su vez, en las pacientes con HRD, rucaparib fue superior en SLP frente a placebo (13,6 frente a 5,4 meses, HR 0,32, p = 0,0001), así como para la población global del estudio, con una SLP de 10,8 meses para rucaparib frente 5,4 meses para placebo (HR 0,36, p = 0,0001). Con estos resultados, en 2019 la EMA autorizó el uso de rucaparib como terapia de mantenimiento para pacientes con recidiva platino-sensible de

cáncer de ovario que han obtenido respuesta completa o parcial a tratamiento basado en platino, independientemente del estado de mutación de BRCA. 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.

Conocer el estado de mutación de BRCA es un predictor, por tanto, de respuesta a los inhibidores de PARP y nos da información, además, de mutaciones que pueden tener consecuencias a nivel familiar para poder así implementar medidas o estrategias preventivas frente al cáncer. Se recomienda realizar el análisis del estado mutacional de BRCA en todos los tumores de ovario de histología no-mucinoso. Todos los inhibidores de PARP han demostrado, además, aumentar los tiempos a las subsiguientes terapias antineoplásicas, objetivo de gran interés desde el punto de vista clínico (2,5,6) (Tabla I).

TABLA I
ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE III DE INHIBIDORES DE PARP EN CÁNCER DE OVARIO RECIDIVADO

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>Resultados</i>
SOLO 2 (2)	Olaparib 300 mg BID Placebo	295	Median PFS 19,1 frente a 5,5 meses
NOVA (5)	Niraparib 300 mg Placebo	555	Median PFS gBRCAmut: 21 frente a 5,5 meses BRCAwt HRD+: 12,9 frente a 3,8 meses Overall non-gBRCA: 9,3 frente a 3,9 meses
ARIEL 3 (6)	Rucaparib 600 MG BID Placebo	564	Median PFS BRCAmut: 16,6 frente a 5,4 meses HRD+: 13,6 frente a 5,4 meses ITTP: 10,8 frente a 5,4 meses

BIBLIOGRAFÍA

- 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 randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61.
- 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, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
- Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(6):945-52.
- Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):677-82.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61.
- Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013;14:882-92.
- Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-106.
- Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87.

Cambio de paradigma en el abordaje del cáncer de ovario avanzado

ANDRÉS REDONDO

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Hasta hace pocos años el cáncer de ovario era tratado como una única enfermedad, y los diferentes subtipos histológicos y las características moleculares no se tenían en cuenta en la planificación terapéutica. Los pilares básicos del tratamiento eran la cirugía citorrreductora y la quimioterapia, con un esquema de primera línea basado en carboplatino y paclitaxel. En la última década, bevacizumab ha supuesto un avance terapéutico, pero su incorporación a la primera línea no fue unánimemente aceptada, dado que el beneficio parecía limitarse al subgrupo de pacientes con enfermedad residual y no se llegó a validar un biomarcador predictivo de respuesta.

Actualmente, clasificamos al cáncer de ovario en cinco subtipos histológicos principales, de los que el carcinoma seroso de alto grado (*High Grade Serous Carcinoma*: HGSC) es con diferencia el más frecuente. Cada uno de estos subtipos se asocia a alteraciones moleculares diferentes, sobre las que están surgiendo terapias dirigidas.

Centrándonos en el HGSC, entre el 20% y el 30% de los tumores se asocian a mutaciones en alguno de los genes *BRCA*, de las que la mayoría serán germinales. La mutación en *BRCA* confiere a los tumores una deficiencia en el mecanismo de reparación del ADN, llamado recombinación homóloga, y supone un factor pronóstico favorable y predictivo de respuesta a platino (y a otros quimioterápicos como adriamicina y trabectedina) y a inhibidores de PARP (iPARP). En la actualidad se recomienda que se realice un análisis mutacional de *BRCA* a todas las pacientes con carcinoma de ovario de alto grado, tanto para detectar una posible enfermedad hereditaria como para disponer, desde el diagnóstico, de un biomarcador que puede ayudar a establecer el pronóstico y la planificación terapéutica.

Además de las mutaciones en *BRCA*, en la publicación del TCGA se describieron otras alteraciones moleculares en otro 30% adicional de HGSC que también se asociaban a una deficiencia de recombinación homóloga

(*Homologous Recombination Deficiency*: HRD). De esta manera, aproximadamente un 50% de los HGSC tendrían HRD, biomarcador que *a priori* podría indicar las candidatas ideales para ser tratados con iPARP. Actualmente existen dos plataformas genómicas para identificar la presencia de HRD: una denominada Test MyChoice de Myriad Genetics y otra denominada Test LOH de Foundation Medicine.

El desarrollo de los iPARP inicialmente se centró en el cáncer de ovario recurrente, principalmente como mantenimiento tras una respuesta a una terapia con platino, aunque también se han desarrollado estudios como monoterapia de entrada. Actualmente, disponemos de tres iPARP (olaparib, niraparib y rucaparib) aprobados por la EMA como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a un platino, independientemente del status de *BRCA*. A pesar de ello, sabemos que el mayor beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) se consigue en las pacientes con mutación de *BRCA* (Fig. 1), seguidas de las pacientes con tumores con HRD. Rucaparib está también aprobado como monoterapia para pacientes con recaída platino-sensible y mutación en *BRCA* no susceptibles de ser tratadas con platino. Los datos de supervivencia global aún no están maduros en ninguno de los estudios, pero sí fueron significativas las diferencias de parámetros de beneficio a largo plazo (como el tiempo al segundo tratamiento subsiguiente o la PFS2). Además, se han comunicado subanálisis de los estudios NOVA (con niraparib) y Study 19 (con olaparib), que han mostrado que entre un 10% y un 20% de las pacientes podrían estar libres de progresión más de 4 años, independientemente del estatus de *BRCA* y HRD.

El siguiente paso en la investigación con iPARP ha sido intentar replicar en la primera línea el beneficio que mostraron en la recaída. En 2018 se publicó el estudio Solo-1, en el que se observó un incremento muy relevante de SLP con un mantenimiento con olaparib frente

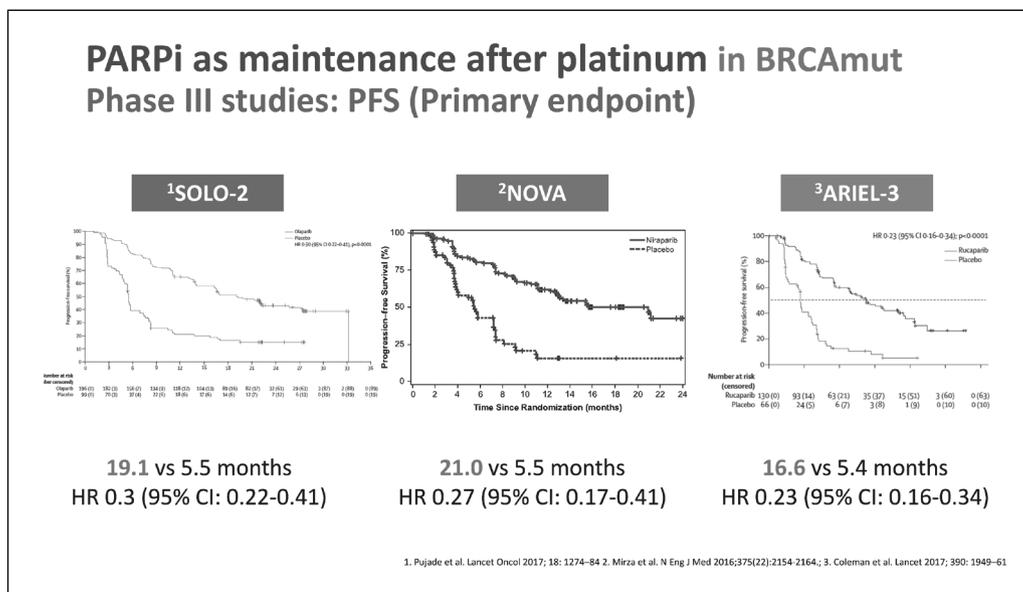


Fig. 1. Resultados de iPARP como mantenimiento en el cáncer de ovario recurrente con mutación en BRCA.

a placebo en pacientes con mutación en *BRCA*. En 2019 se comunicaron otros tres estudios de fase III en primera línea que han utilizado iPARP como mantenimiento tras respuesta a platino, incluyéndose pacientes con y sin mutación en *BRCA*: 1) estudio PRIMA, que comparaba niraparib frente a placebo; 2) PAOLA-1, que comparaba mantenimiento con olaparib + bevacizumab frente a bevacizumab; y 3) VELIA, que comparaba tratamiento con veliparib durante la quimioterapia y mantenimiento posterior frente a placebo. Los tres fueron positivos, con diferencias muy significativas en pacientes con mutación en *BRCA*. PRIMA y PAOLA-1 también fueron positivos en pacientes con HRD con *BRCA wild type*, mientras que en la población HRP (*Homologous Recombination Proficient*) tan solo PRIMA mostró diferencias significativas, si bien en una magnitud inferior a las pacientes con mutación en *BRCA* o HRD (Tabla I).

A pesar de que la llegada de los iPARP ha supuesto una revolución terapéutica en el cáncer de ovario, aún no se ha encontrado el biomarcador adecuado para seleccionar las pacientes que se benefician de estos fármacos.

La mutación en *BRCA* y el estatus de HRD nos indican las que tienen un beneficio de mayor magnitud, pero hay pacientes sin HRD (o con HRP) que también pueden conseguir un control a largo plazo, por lo que deben seguir realizándose esfuerzos para mejorar la precisión de los test de HRD hoy en día disponibles.

La siguiente evolución del tratamiento del cáncer de ovario será la combinación de iPARP con antiangiogénicos o con inmunoterapia, o bien la de antiangiogénicos con inmunoterapia. Todas ellas han mostrado una sinergia importante, tanto a nivel preclínico como en los primeros estudios de fase II publicados, por lo que es probable que en un futuro próximo contribuyan a prolongar el control que actualmente consiguen los iPARP. En la actualidad hay diversos ensayos de fase III en marcha evaluando todas estas combinaciones, e incluso las triples combinaciones (iPARP, inmunoterapia y antiangiogénico), tanto en primera línea como en recaída. Sin embargo, la inmunoterapia por sí misma o solo combinada con quimioterapia parece otorgar un escaso beneficio en el cáncer de ovario, tal y como han mos-

TABLA I

HAZARD RATIOS PARA SLP POR SUBGRUPOS EN LOS ENSAYOS DE 1.ª LÍNEA

	SOLO-1 (olaparib)	PRIMA (niraparib)	PAOLA-1 (olaparib + beva)	VELIA (veliparib)
Población total	-	0,62	0,59	0,68
HRD (<i>BRCA mut</i>)	0,30	0,40	0,31	0,44
HRD (<i>BRCA wt</i>)	-	0,50	0,43	n.s.
HRP	-	0,68	n.s.	n.s.

HRD: homologous recombination deficiency; HRP: homologous recombination proficient; *mut*: mutado; *wt*: wild type; *n.s.*: no significativo.

trado los primeros estudios aleatorizados comunicados. Uno de ellos, JAVELIN 200, realizado en recaída con intervalo libre de platino < 6 meses, fue negativo para la población global, aunque un análisis exploratorio identificó que sí existía un beneficio en SLP en las pacientes con tumores con PD-L1 positivo. Por ello, la mayoría de los ensayos aleatorizados con inhibidores de *checkpoints* actualmente en marcha utilizan PD-L1 como factor de estratificación.

Por último, recientemente han surgido terapias dirigidas con resultados prometedores, como, por ejemplo, un inhibidor de MEK (trametinib) para el carcinoma seroso de bajo grado, un inmunoconjugado frente al receptor de folato alfa (mirvetuximab) para HGSC que sobreexpresa receptor de folato o una terapia génica (VB-111) con acción dual (antiangiogénica e inmunomoduladora).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609-15. DOI: 10.1038/nature10166
2. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403-15.
3. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61.
4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
6. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
7. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
8. 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, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
9. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.

¿Qué tenemos y qué necesitamos?

TERESA GARCÍA MANRIQUE¹, MARÍA DOLORES ALVARADO FERNÁNDEZ², DAVID VICENTE BAZ¹

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

La medicina de precisión consiste en la personalización de las terapias para mejorar sus resultados y eficiencia. Sin duda está suponiendo un gran avance para la oncología y nos permite tomar decisiones terapéuticas en función de las características genómicas y moleculares de los distintos tumores y de cada paciente. Esas alteraciones que llamamos biomarcadores son una realidad cotidiana en nuestro trabajo y suponen un claro beneficio en supervivencia para los pacientes en muchos tumores, como en el carcinoma pulmonar (1). Por ejemplo, pacientes con carcinoma pulmonar metastásico con supervivencias previas a la terapia de precisión en torno a 10 meses consiguen actualmente medianas de supervivencias cercanas a los 4 años (2).

Sin embargo, no todos los tumores expresan alteraciones potencialmente tratables o existen alteraciones para las que actualmente no hay tratamientos dirigidos, o los medicamentos para determinadas alteraciones aún están en fase de desarrollo y experimentación. La inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos es una prioridad y ello supone un cambio en el enfoque terapéutico del paciente oncológico y una reorganización de los servicios de oncología médica. En Andalucía, bajo la coordinación de la Sociedad Andaluza de Oncología Médica (SAOM), disponemos de la Red Andaluza de Ensayos Clínicos en Oncología (RAECO), que permite a los oncólogos consultar la posibilidad de ensayos clínicos para un paciente concreto. Esto ha supuesto también un cambio en el papel del anatomopatólogo, al que le exigimos un diagnóstico de precisión sin el cual es imposible llevar a cabo una medicina de precisión, para lo que se necesita incorporar el diagnóstico molecular a la práctica rutinaria en una gran cantidad de tumores (Tabla I).

Esta estrategia supone también un cambio hacia el tratamiento de los pacientes basándonos en sus alteraciones moleculares específicas más que en el lugar de origen del tumor. Disponemos ya de un fármaco como pem-

bolizumab con indicación para tumores que presenten inestabilidad de microsatélites independientemente de su origen y con aprobación de la FDA estadounidense (3).

Por todo esto, lo que tenemos es un cambio claro en el abordaje de los pacientes con cáncer. La medicina de precisión ha sido y está siendo la mejor forma de mejorar los resultados en salud, aportando beneficios en supervivencia nunca antes vistos y reduciendo las toxicidades derivadas de los tratamientos y, además, haciéndolo de modo más eficiente.

TABLA I

ALGUNOS EJEMPLOS DE BIOMARCADORES
EN DISTINTOS CÁNCERES

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Biomarcador</i>	<i>Tratamientos específicos</i>
Colorrectal	KRAS	Cetximab / Panitumumab
Mama	HER2	Trastuzumab / Pertuzumab / TD-M1
GIST	c-KIT	Imatinib
Melanoma	BRAF	Vemurafenib
Ovario	BRCA	Olaparib / Niraparib
Pulmón	ALK	Cirzotinib / Alectinib / Brigatinib / Ceritinib
Pulmón	EGFR	Erlotinib / Gefitinib / Afatinib / Osimertinib

TABLA II
MECANISMOS DE RESISTENCIA A OSIMERTINIB

	<i>Osimertinib 2.ª línea</i>	<i>Osimertinib en 1.ª línea</i>
Mutaciones adquiridas EGFR (C797S)	21% (14%)	10% (7%)
Amplificación MET	19%	15%
Genes ciclo celular	12%	10%
Amplificación / Mutación HER2	5%	3%
Amplificación / Mutación PIK3CA	5%	7%
Fusiones génicas	4%	
BRAF V600E	3%	3%
KRAS		3%
SPTBN1-ALK		1%

Sin embargo, la medicina de precisión supone también un reto; por un lado, desde un punto de vista científico, y, por otro lado, desde un punto de vista organizativo y de gestión de la innovación.

Desde el punto de vista científico, dado el beneficio de la medicina de precisión, el hallazgo de nuevos biomarcadores sobre los que desarrollar terapias específicas es clave a la hora de mejorar nuestros resultados (4). Conocer en determinados tumores los mecanismos de resistencia por los que una terapia en concreto deja de funcionar y poder ofrecer al paciente otra opción terapéutica, permitiendo una secuencia de tratamiento con el objetivo de cronificar la enfermedad, puede convertirse en una realidad cercana, existente ya en algunos tumores (Tabla II).

También es importante la posibilidad de detectar múltiples biomarcadores aplicando técnicas de secuenciación masiva, lo que permite mejorar la sensibilidad de su detección, reduciendo la necesidad de muestra tumoral e incluso su detección en biopsia líquida. Del mismo modo, permiten aplicar tratamientos a los pacientes que realmente pueden beneficiarse de la terapia, aumentando la eficiencia y evitando toxicidades innecesarias.

Conocer biomarcadores que pueden determinar la falta de eficacia de algunos fármacos, ahorrando de este modo costes innecesarios, debe constituir una prioridad. Por ejemplo, la inmunoterapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 permite un porcentaje de largos supervivientes en cáncer de pulmón avanzado, pero no es menos cierto que una gran cantidad de pacientes no se benefician de la terapia. La presencia de mutaciones en genes supresores como *STK11/LKB1* podría determinar la resistencia a este tipo de inmunoterapia (5). Deberíamos profundizar en el conocimiento de estos mecanismos.

La evaluación de la variación de los biomarcadores tumorales en el espacio permite avanzar en el conocimiento de la heterogeneidad tumoral y su cambio en el tiempo permite la monitorización y el seguimiento clíni-

co de los pacientes, y los tratamientos pueden adaptarse a su presencia.

Desde el punto de vista de la gestión, y para asegurar la equidad, se requiere de planes estratégicos nacionales que fomenten la implementación de una cartera de biomarcadores en el territorio nacional. En Andalucía hemos elaborado una cartera de biomarcadores por tumores que asegura la equidad en el sistema sanitario público y estamos actualizándola con la incorporación de la secuenciación masiva (6). En el reciente informe realizado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se establecen como prioridades (7):

1. Incorporar los biomarcadores a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).
2. Establecer un procedimiento estandarizado y un marco regulatorio para la implementación y la financiación de los biomarcadores.
3. Determinar qué biomarcadores han de realizarse en los hospitales y cuáles en centros de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
2. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251-8.
3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J med* 2015;372:2509-20.
4. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:731-47.
5. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. *STK11/LKB1* mutations and PD-1 inhibitor resistance in K-RAS mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822-35.
6. www.sspa.juntadeandalucia.es/contenidos/centros/csh/pdf/cartera-debiomarcadores
7. Estudio SEOM sobre el acceso a fármacos y biomarcadores en Oncología 2019

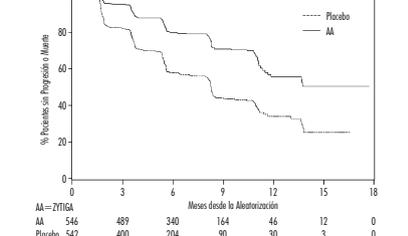
Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con ZTIGA. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLP y la SE entre los subgrupos prediniciados fue la mayoría global del estudio, excepto en el subgrupo con un diagnóstico EOCG de 2, en el que no se observó beneficio claro en beneficio, si bien el mediano tiempo de la muestra (n = 40) limita la interpretación de conclusiones definitivas. Además de los mejores resultados de supervivencia global (SLP) se observó un beneficio con el tratamiento con ZTIGA frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente. Estudio 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia): El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún crónicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0 a 1 en la escala del dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en los últimos 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3. En el estudio 302 (n = 1088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con ZTIGA más prediniciado y prediniciado y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prediniciado y prediniciado. El número de pacientes tratados con ZTIGA por grupo racial era 550 de raza caucásica (55,4%), 15 de raza negra (2,3%), 4 asiáticos (0,7%) y 4 de otros razas (1,1%). El estudio funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se incluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLP). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el diagnóstico de la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se asignaron cuando se produjo progresión radiológica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender o cambiar el investigador en el momento de progresión radiológica confirmada. La supervivencia libre de progresión radiológica (SLP) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta a Tumores Sólidos (REIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLP se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica. En el momento del análisis primario, 401 eventos, 150 (29%) de los pacientes tratados con ZTIGA y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLP entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4. Estudio 302. Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLP)		
Progresión o muerte	170 (29%)	251 (46%)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	No alcanzado (11,66, NE)	8,3 (8,2, 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,425 (0,347, 0,522)	

NE = No estimado. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1). **Un hazard ratio < 1 favorece a ZTIGA.

Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



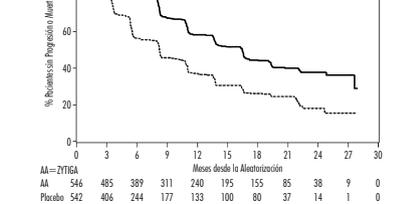
No obstante, se confirmó con el registro de datos de los sujetos hasta el final del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 5 y en la Figura 4 se muestra la mediana de tiempo hasta el mediano resultado como un análisis de sensibilidad de supervivencia. Seis (707) sujetos mostraron supervivencia radiológica o habían fallecido. 271 (50%) en el grupo de control de abiraterona y 336 (42%) en el grupo de placebo. El tratamiento con abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o a muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530, IC del 95%: [0,451, 0,623], p<0,0001). La mediana de la SLP fue de 16,5 meses en el grupo de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Tabla 5. Estudio 302. Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG -revisión del investigador)

	ZTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLP)		
Progresión o muerte	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,530 (0,451, 0,623)	

*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1). **Un hazard ratio < 1 favorece a ZTIGA.

Figura 4. Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG -revisión del investigador)



Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con ZTIGA. La supervivencia global fue más prolongada con ZTIGA que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25% (HR = 0,752, IC del 95%: [0,606, 0,934], p=0,007), pero la SG con o sin placebo no cambió y los resultados intermedios no alcanzaron los límites pre-especificados para la significación estadística (ver Tabla 4). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia. Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 57% (354 de 546) de los pacientes tratados con ZTIGA, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con ZTIGA con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806, IC del 95%: [0,697, 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (ZTIGA 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 6 y Figura 5). Esto mejoró se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron ZTIGA como terapia posterior.

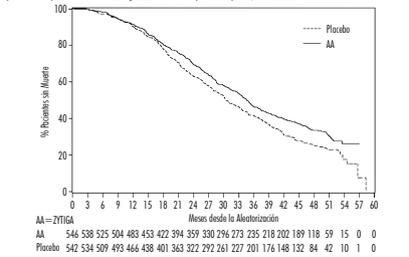
Tabla 6. Estudio 302. Supervivencia global de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	No alcanzado (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,752 (0,606, 0,934)	

	ZTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Análisis final de la supervivencia		
Muertes (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (27,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,806 (0,697, 0,931)	

NE = No estimado. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1). **Un hazard ratio < 1 favorece a ZTIGA.

Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final



Además de los mejores resultados en supervivencia global y SLP, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZTIGA frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación: Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR = 0,488, IC del 95%: [0,420, 0,588], p < 0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con ZTIGA (HR=0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de ZTIGA que en el grupo placebo (62% frente al 24%, p < 0,0001). En los sujetos con enfermedad de tejidos blandos, mediable, se observó un beneficio estadísticamente significativo en favor de ZTIGA en los siguientes criterios de valoración: tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico. La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico de cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 23,4 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,721, IC del 95%: [0,614, 0,848], p < 0,0001). Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica. La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica fue de 25,1 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y de 14,8 meses en los tratados con placebo (HR = 0,586, IC del 95%: [0,487, 0,691], p < 0,0001). Tiempo hasta el diagnóstico de la progresión funcional del ECOG en ≥ 1 punto. La mediana del tiempo hasta el diagnóstico de la progresión funcional del ECOG en ≥ 1 punto fue de 12,3 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,821, IC del 95%: [0,714, 0,943], p = 0,0053). Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadística significativa a favor del tratamiento con ZTIGA. Respuesta objetiva: la respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios REIST (a tamaño basal de los ganglios linfáticos o de ≥ 2 mm que se considera una lesión única). La proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta objetiva fue del 36% en el grupo de ZTIGA y del 14% en el grupo placebo (p < 0,0001). Inicio de tratamiento con ZTIGA después de la progresión de la enfermedad de la intensidad media del dolor en un 13% en comparación con el placebo (p = 0,049). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de ZTIGA y de 18,4 meses en el grupo placebo. Tiempo hasta el empobrecimiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con ZTIGA disminuyó el riesgo de empobrecimiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo (p = 0,0028). La mediana del tiempo hasta el empobrecimiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de ZTIGA y de 8,3 meses en el grupo placebo. Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa): En el estudio 301 participaron pacientes que habían recibido doxetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con doxetaxel, ya que la toxicidad debida a este quimioterápico puede haber condicionado a la supervivencia del tratamiento. Se reclutó a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (fuertemente confirmado del 25% con respecto a valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática a clínica según definición del protocolo. En este ensayo se incluyó a los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con hormonas para el cáncer de próstata. La variable primaria fue la supervivencia global. La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intercambio de 95-95). El número de pacientes tratados con ZTIGA por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2%), 28 de raza negra (5,3%), 11 asiáticos (1,4%) y 14 de otros razas (1,8%). El 11% de los pacientes seleccionados recibieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2. El 70% presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA. El 70% habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30% habían recibido dos. El 11% de los pacientes tratados con ZTIGA presentaban metástasis óseas. En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42% (333 de 797) de los pacientes tratados con ZTIGA, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ZTIGA se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 7).

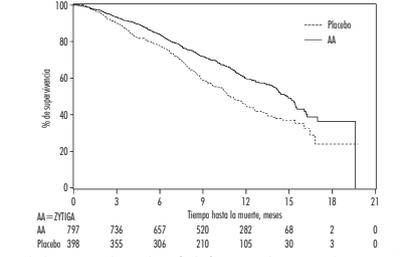
Tabla 7. Supervivencia global de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,646 (0,543; 0,768)	

*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (asente vs presente), el número de episodios previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica). **El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio < 1 favorece a ZTIGA.

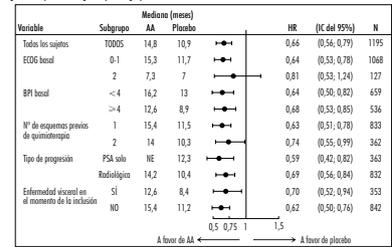
En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ZTIGA seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura 6).

Figura 6. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZTIGA o placebo en combinación con prediniciación más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ZTIGA (ver Figura 7).

Figura 7. Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%



AA = ZTIGA, BPI = Cuestionario de dolor abstracción; IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; NE = no evaluable.

Además de la mejora observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ZTIGA y fueron estadísticamente significativos después de analizar los sujetos necesarios para los distintos análisis y como se describe a continuación. Los pacientes tratados con ZTIGA obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definido como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 36% frente al 10%, p < 0,0001. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,7 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580, IC del 95%: [0,462, 0,728], p < 0,0001). La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 9,6 meses en los pacientes tratados con ZTIGA y de 5,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,472, IC del 95%: [0,385, 0,574], p < 0,0001). Dado que la puntuación de cáncer de próstata fue significativamente mayor en el grupo de ZTIGA que en el grupo de placebo (44% frente al 27%, p = 0,0002), la respuesta de cáncer de próstata se definió como una reducción de al menos un 30% con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas, sin un aumento de la puntuación del dolor de episodios observados en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al día 6 meses (22% frente al 29%), 12 meses (30% frente al 39%) y 18 meses (35% frente al 44%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ en la puntuación BPI-SF de los episodios del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de los episodios de dolor de episodios observados en dos visitas consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del dolor del dolor se incluyeron únicamente a los pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con un menor tiempo de dolor posterior a la inclusión (n = 572). Un menor porcentaje



En CPRCm*
Zytiga[®]
 acetato de abiraterona



MÁS TIEMPO PARA LA VIDA

Mediana de Supervivencia Global³¥

53,6
meses



ANÁLISIS *POST-HOC* DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS DEL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU-AA-302³

*Zytiga está indicado con prednisona en pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm) asintomáticos o levemente sintomáticos tras progresión a TDA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.¹

¥Análisis *post-hoc* de estratificación de los datos del análisis final del estudio COU-AA-302. La mediana de SG 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 2.³

1. Ficha técnica ZYTIGA[®].

2. Organización Mundial de la Salud. WHO updates global guidance on medicines and diagnostic tests to address health challenges, prioritize highly effective therapeutics, and improve affordable access. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1> Último acceso, octubre 2019.

3. 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.





Por *más*

Victorias en Cáncer

Cada paciente con cáncer afrontará su propio y único camino.

Juntos, contigo, estamos comprometidos a ayudarte a redefinir ese camino.

En Janssen Oncology, dedicamos nuestro esfuerzo a investigar y proporcionar las soluciones más innovadoras para ayudar a los pacientes y profesionales sanitarios a lograr *más Victorias en Cáncer*.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*