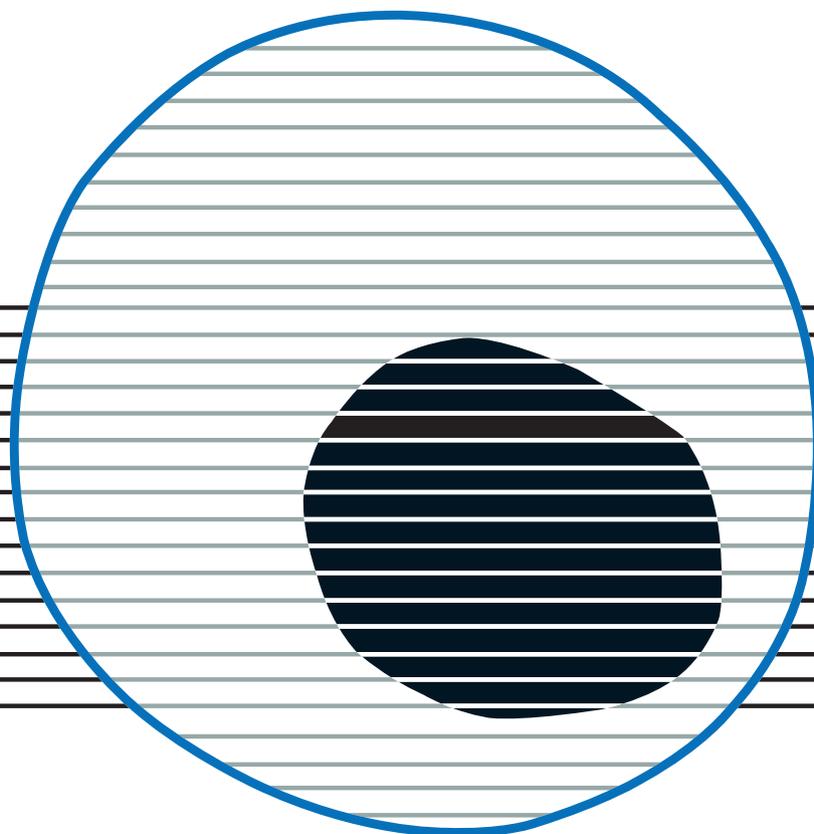


revisiones en

CÁNCER

XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 32, SUPPL. 1, 2018



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. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2018. 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. 32

SUPL. 1

Largos respondedores a la vía del VEGF en primera línea D. Soto de Prado Otero (Valladolid)	1
Cáncer renal: definiendo el perfil de paciente candidato a segunda línea tras ITK en primera línea J. Puente Vázquez (Madrid)	4
El futuro en el tratamiento del cáncer renal M. Lázaro Quintela (Vigo)	7
Factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata refractario a la castración metastásico S. Vázquez Estévez (Lugo)	9
Enzalutamida y selección de pacientes J. Puente Vázquez (Madrid)	13
Evolución de abiraterona en primera línea de carcinoma de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm) Á. Pinto Marín (Madrid)	15
Papel de la abiraterona en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración J. Casinello Espinosa (Guadalajara)	17
Papel del lenvatinib en el tratamiento combinado en 2ª línea del cáncer renal avanzado: pacientes candidatos E. Esteban González, S. Fernández, C. Iglesias, A. Revuelta, D. Gómez, J. del Río, P. Solís, A. Castillo, M. Muñiz, C. Álvarez, N. Villanueva (Oviedo)	22

Cabozantinib: nuevo estándar de tratamiento en cáncer de riñón avanzado en segunda línea de cáncer renal J. Lambea Sorrosal, M. Cruellas Lapeña (Zaragoza)	26
Pazopanib: eficacia y consistencia desde los ensayos a la vida real B. Pérez Valderrama (Sevilla)	28
Rol actual de la quimioterapia en cáncer de urotelio tras fracaso a platinos M. Lázaro Quintela (Vigo)	31
¿Es posible incrementar la supervivencia global en cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tras la refractariedad al radioiodo? C. López López, E. Martínez de Castro, C. Hinojo González, F. Rivera Herrero (Santander)	32
Tratamiento de primera línea en los tumores EGFR mutados y necesidad de biopsia a la progresión (Documento de Consenso SEOM-GECP) J. Corral Jaime (Madrid)	35
Tratamiento dirigido en el cáncer de pulmón microcítico: el papel de los marcadores D. Isla (Zaragoza)	37
Secuencia óptima del tratamiento del CCRm. ¿Cuál es el papel del panitumumab? M.J. Safont Aguilera (Valencia)	39
¿Impacta la lateralidad en la toma de decisiones en CCRm? Datos de panitumumab J. Gallego Plazas (Elche, Alicante)	41
Tratamiento administrado en 1ª línea. ¿Es un factor limitante a la hora de seleccionar el tratamiento de 2ª línea? M. Salgado Fernández (Orense)	46
Biomarcadores. ¿De qué manera condicionan el uso de biológicos en segunda línea? E. González-Flores (Granada)	49
Individualización del riesgo de trombosis. ¿Cuándo informar al paciente? A.J. Muñoz Martín, G. Torres Pérez-Solero, C. Sandoval (Madrid)	52
El problema de la nutrición en Oncología M.J. Molina-Garrido (Cuenca)	56
Avances en glioblastoma multiforme C. Belda Iniesta (Madrid)	59
Larga supervivencia en melanoma avanzado con anti-PD1 A. Berrocal (Valencia)	61
Últimos avances. La importancia de tener una mutación directora E. Espinosa (Madrid)	63
Innovación en primera línea de tratamiento del sarcoma de partes blandas J. Martín Broto (Sevilla)	64
Maximizando la supervivencia global en CCRm: evidencia con cetuximab X. Hernández Yagüe (Girona)	66
Nuevos horizontes en cáncer de páncreas F. Rivera Herrero, Y. Blanco Mesonero, E. Martínez de Castro (Santander)	68

Seleccionando la terapia más adecuada para cada paciente con tumores neuroendocrinos pancreáticos J. Capdevila (Barcelona)	73
Retos actuales de la quimioterapia tras la refractariedad al tratamiento hormonal en cáncer de mama metastásico P. Peinado Martín, J.Á. García Sáenz (Madrid)	75
Tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico Her2-HR+: el papel de fulvestrant E. Galve Calvo (Bilbao)	77
Medicina de precisión en cáncer de ovario con olaparib: importancia de la determinación de BRCA germinal y somático C. Martín Lorente (Barcelona)	79
Inmunología y cáncer. El porqué de la inmunoterapia P. Berraondo López (Pamplona)	81
¿Qué hemos aprendido en estos dos años del manejo del paciente con cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea de tratamiento con inmunoterapia? E. Arriola (Barcelona)	82
¿Es importante la expresión de PDL1 a la hora de considerar el tratamiento de cáncer escamoso de cabeza y cuello? R. Mesía Nin (Barcelona)	85
Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello J. Lambea Sorrosal, N. Alonso Marín (Zaragoza)	88
El valor de la selección de pacientes en cáncer de pulmón J. Remón Masip (Barcelona)	90
Cambio de paradigma del manejo del cáncer renal en segunda línea de tratamiento: largos supervivientes B. Pérez Valderrama (Sevilla)	92
La inmunoterapia como cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer urotelial J.Á. Arranz Arija (Madrid)	95
Nuevos retos en el tratamiento del cáncer urotelial J.L. Pérez Gracia (Pamplona)	98
Experiencia clínica de la vida real en segunda línea Á. Montesa Pino	101
Papel de la quimioterapia en el cáncer de próstata resistente a la castración, metastásico N. Láinez	103
Valor pronóstico de la fracción alélica mutada (MAF) del ADNt _c en el paciente con cáncer colorrectal A. Vivancos	107
Biomarcadores de respuesta a la inmunoterapia y a otros tratamientos en la práctica clínica asistencial: retos y perspectivas de futuro N. Reguart	109
¿Importa la secuencia de tratamiento de EGFR+?: factores que deberían ser considerados N. Reguart	110
Situaciones clínicas y tratamiento del cáncer de pulmón EGFR mutado M. Cobo, V. Gutiérrez, M.A. Berciano, A. Montesa, M. Ruiz, A. Godoy, I. López, A. Cantero, R. Villatoro, I. Ramos, J.M. Trigo	111

Nuevo algoritmo terapéutico en el CPNM EGFRm con T790M+ a la progresión E. Felip	114
Individualización del tratamiento en adenocarcinoma de pulmón tras la primera línea de quimioterapia A. Calles	116
Transformando la práctica clínica del paciente con cáncer de pulmón ALK positivo R. Bernabé Caro	120
BRAF. ¿Qué opciones terapéuticas podemos ofrecer a estos pacientes? E. Élez Fernández	122
Últimas aportaciones de la vinorelbina oral en la práctica clínica diaria M. Ruiz Borrego	124
Retos del abordaje integral del dolor Y. Escobar	126
Algoritmo del tratamiento actual del cáncer gástrico avanzado R. Vera	130
Cáncer de páncreas: segunda línea, ¿tenemos ahora una opción real de secuenciación? T. Macarulla	133
El valor de la selección de pacientes en cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) F. Rojo	135
Pembrolizumab: nuevo estándar de tratamiento en primera línea de pulmón M. Cejuela Solís, J. Brenes Castro y D. Rodríguez-Abreu	136
¿Qué tenemos que tener en cuenta para el aumento de la supervivencia en 2.ª línea de cáncer de pulmón? J. de Castro	139
Hacia un nuevo paradigma de tratamiento en el cáncer de mama HER-2 positivo M. I. Gallegos Sancho	141
Estrategias terapéuticas del nuevo escenario del cáncer de mama avanzado por perfil de paciente A. Lluch Hernández	143
Limitaciones en el uso de combinaciones con platino en el cáncer de ovario recurrente A. de Juan Ferrer	145
La realidad de la inmunoterapia en el tratamiento de segunda línea del cáncer renal O. Fernández Calvo	148
Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello Y. Escobar	150
Estudio PACIFIC en CPNCP localmente avanzado. ¿Qué implica para los pacientes y la comunidad científica? T. García Manrique, A.M. Grueso López, D. Vicente Baz	153
Presente y futuro del tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico E. Rodríguez-González, J.A. Rodríguez-García y D. Rodríguez-Abreu	155
Avanzando en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas E. Rodríguez-González, J. A. Rodríguez-García, D. Rodríguez-Abreu	157
Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales E. Aranda Aguilar	161
Supervivencia global en segunda línea de liposarcomas: un objetivo alcanzado M.ª Á. Vaz	163

Largos respondedores a la vía del VEGF en primera línea

DIEGO SOTO DE PRADO OTERO

Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

INTRODUCCIÓN

Desde que las terapias dirigidas revolucionaran el tratamiento del cáncer renal metastásico hace más de 10 años, se han reportado diferentes series de pacientes que alcanzan respuestas duraderas en número muy superior al pequeño porcentaje de pacientes tratados con inmunoterapia que alcanzaban largas supervivencias. En la actualidad se han intentado definir una serie de variables que permitan identificar cuáles son esos pacientes en los que podamos prever una larga respuesta al tratamiento dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en primera línea de tratamiento antiangiogénico, pues la mayoría de estos trabajos incluyen pacientes tratados con citoquinas.

sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab con interferon han sido los tratamientos antiVEGF con indicación en primera línea del cáncer renal metastásico (CCRM) durante los últimos años. De ellos, los principales datos de largos supervivientes se han reportado con sunitinib, encontrando algún trabajo con pazopanib y sin datos de la combinación de bevacizumab con interferón.

LARGOS RESPONDEDORES TRATADOS CON SUNITINIB

En el año 2010 Molina et al. publicaron una serie retrospectiva de 139 pacientes con CCRM tratados con sunitinib entre el año 2003 y 2006, definiendo como largos respondedores aquellos que presentaban supervivencias libre de progresión (SLP) ≥ 18 meses. Encontraron 24 pacientes que alcanzaban medianas de SLP de 25 meses y supervivencias globales (SG) de 38 meses, sin aparecer toxicidades tardías inesperadas, siendo factores pronósticos adversos la existencia de metástasis óseas, pulmonares y la existencia de 2 o más localizaciones metastásicas (1). El mismo autor publicó 3 años

más tarde otro trabajo con 1059 pacientes tratados con sunitinib en ensayos clínicos, encontrando que aquellos que respondían de forma tardía (más allá del 4º mes de tratamiento) presentaban SLP de 20.2 meses frente a 13.8 meses en aquellos que respondían precozmente, y cuadruplicando la SLP respecto a los no respondedores (2).

Son varios los trabajos que han intentado identificar la asociación entre largos respondedores con las características basales de los pacientes o la existencia de biomarcadores predictivos de respuesta (Tabla I). En algunos no se encontraron asociación alguna (3), mientras que en otros si se identificaron parámetros asociados a una mayor SLP. De ellos el que recoge la serie más grande es un reciente estudio retrospectivo de 5714 pacientes con CCRM tratados con sunitinib en el marco de 8 ensayos clínicos prospectivos y dentro del programa de uso expandido (Tabla II). Si bien un 85% de los pacientes fueron tratados en segunda línea con sunitinib, este fue en su mayoría el primer tratamiento antiangiogénico que recibieron. El objetivo de esta revisión era localizar largos respondedores al tratamiento con sunitinib, definiendo este grupo como los pacientes que alcanzaron una SLP >18 meses. Se contabilizó un 15.7% de pacientes largos respondedores a sunitinib con mediana de SLP de 32.11 meses y un 3.9% tuvieron una SLP > 5 años. Estos pacientes tuvieron una mayor tasa de respuestas (51 vs. 19.8%), una mayor disminución del diámetro tumoral $> 10\%$ en el primer TAC y una mayor supervivencia global. El ECOG < 2 , tiempo desde el diagnóstico al tratamiento ≥ 1 año, histología célula clara, ausencia de metástasis en hueso o hígado, el IMC > 25 kg/m², la raza blanca, la nefrectomía previa y un bajo índice neutrófilos/linfocitos se encontraron como características basales favorables para alcanzar una larga respuesta. Los pacientes iniciaron el tratamiento en su mayoría comenzando con 50 mg 4/2. El grupo de largos respondedores sufrió un porcentaje mayor de reduccio-

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] [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	Si
Índice neutrófilos/linfocitos	X	Bajo	X
Grupo de Riesgo del MSKCC/ <i>Heng risk factors</i>	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.

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS (8) Y PROGRAMA DE USO EXPANDIDO INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE PACIENTES LARGOS RESPONDEDORES A SUNITINIB DEL TRABAJO DE TANNIR ET AL (4)

<i>Tipo de paciente según escenario de tratamiento</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Referencia bibliográfica</i>
CCRM refractario a citoquinas	Ensayo Fase II	J Clin Oncol 2006;24:16-24
CCRM refractario a citoquinas	Ensayo Fase II	JAMA 2006;295:2516-24
CCRM refractario a citoquinas	Ensayo Fase II	J Clin Oncol 2009;27:4068-75
CCRM refractario a Bevacizumab	Ensayo Fase II	J Clin Oncol 2008;26:3743-8
CCRM sin tratamiento previo y refractario a citoquinas	Ensayo Fase II	Jpn J Clin Oncol 2010;40:1166-72 Jpn J Clin Oncol 2010;40:194-202
CCRM sin tratamiento previo y refractario a citoquinas	Programa de Acceso Expandido	Lancet Oncol 2009;10:757-63 Br J Cancer 2015;113:12-9
CCRM sin tratamiento previo	Ensayo pivotal Fase III	N Engl J Med 2007;356:115-24
CCRM sin tratamiento previo	Ensayo Fase II	J Clin Oncol 2012;30:1371-7
CCRM sin tratamiento previo	Ensayo Fase II	Cancer 2012;118:1252-9

nes e interrupciones de dosis. Sin embargo, hubo menos abandonos del tratamiento debido a la toxicidad en estos pacientes (4).

Datos de 5739 pacientes de un pool de 9 ensayos clínicos prospectivos en CCRM que incluía 807 pacientes tratados a largo plazo (> 2 años) con sunitinib analizó la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento en pacientes tratados entre 2 y 6 años. Realizaron

un análisis por intervalo de tiempo y efectos secundarios acumulativos. La mayoría de los efectos adversos ocurrían en el primer año y permanecían estables o decrecían en frecuencia a lo largo del tratamiento. La toxicidad grado 3 y 4 tenía un pico en el primer año para disminuir después. La toxicidad no era acumulativa y solo el hipotiroidismo presentaba mayor frecuencia en la incidencia superados los 2 años de tratamiento (5).

Un estudio español observacional retrospectivo de práctica clínica habitual (SULONG) incluyó 123 pacientes de los cuales 97 fueron largos respondedores a sunitinib (SLP \geq 22 meses). En este subgrupo la tasa de respuestas fue del 79%, con una mediana de SLP 43.2 meses y una mediana de SG 63.5 meses. Unos valores de laboratorio dentro del rango de la normalidad y un largo periodo hasta el desarrollo de metástasis predijeron una mayor SLP. Se analizaron los niveles de expresión de varios genes y microRNAs, encontrando la expresión de HEYL, hsa-miR-27b y hsa-miR-23b como potenciales biomarcadores de respuesta a sunitinib (6). Por último un trabajo que pretendía describir las características clínicas de pacientes que alcanzaban SLP > 15 meses con sunitinib y en cual se incluyeron 29 pacientes tratados en Brasil y Argentina encontraron la edad menor de 60 años, el ECOG 0-1, el pertenecer al grupo de buen o intermedio pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre y una o dos localizaciones metastásicas como principales características clínicas asociadas a una larga respuesta (7).

LARGOS RESPONDEDORES TRATADOS CON PAZOPANIB

Los datos publicados con pazopanib son más escasos y se limitan a un subanálisis de estudio COMPARZ y un trabajo publicado con pacientes de vida real.

En el primero de ellos el objetivo era identificar pacientes del estudio COMPARZ que obtenían una respuesta duradera (\geq 10 meses) en forma de respuesta completa/parcial y el momento en que se obtenía la respuesta. El porcentaje de largos respondedores (PAZ = 14%, SUN = 13%) y la SLP (PAZ = 31.4%, SUN = 33.6%) fue similar tanto con pazopanib como con sunitinib. No obstante se observó una respuesta más temprana en los pacientes que recibieron pazopanib (11.9 vs. 17.4 semanas) (8).

En el segundo de los trabajos se analizó las características de los pacientes largos respondedores (SLP \geq 18 meses) tratados con pazopanib en primera línea en práctica clínica real entre el 2009 y el 2012. De 153 pacientes, 33 fueron largos respondedores con una SLP de 27.2 meses. De todas las características analizadas, el ECOG 0 al diagnóstico y la nefrectomía previa fueron predictores de larga respuesta a pazopanib (9).

CONCLUSIONES

Un subgrupo de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con terapia antiangiogénica alcanzan largas respuestas (p. ej. SLP > 18 meses). Diferentes trabajos han intentado definir que características clínicas basales podrían definir este tipo de pacientes, que presentan además una mayor tasa de respuestas y supervivencia global. Por lo general presentan una mayor tasa de reducciones/interrupciones de dosis y una mayor incidencia de eventos adversos que está en línea con la asociación conocida entre toxicidad y eficacia. De ahí la importancia de un buen manejo de los efectos secundarios. La mayoría de los efectos adversos ocurren en el primer año y permanecen estables o decrecen en frecuencia a lo largo del tratamiento, salvo el hipotiroidismo. Se han postulado posibles biomarcadores de respuesta en pacientes tratados con sunitinib. Los datos con pazopanib son más limitados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina AM, Jia X, Ginsberg MS, et al. Long-term responders to sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):297-302.
2. Molina AM, et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1059 patients treated on clinical trials. *Eur J Cancer* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.021>
3. Tantravahi S, Patel S, Ravulapati S. Long-term response in metastatic renal cell carcinoma patients receiving first-line therapy with VEGF TKIs. *Journal of Clinical Oncology* suppl. 1 33.7 American Society of Clinical Oncology 2015.
4. Tannir N, Figlin R, Gore M, et al. Long-term response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Clin Genitourin Cancer* 2017(1-7).
5. Porta C; Gore ME; Rini BI et al. Long-term Safety of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(2):345-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.006.
6. Puente, J ; Laínez, N ; Dueñas, M. Novel potential predictive markers of sunitinib outcomes in long-term responders vs. primary refractory patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget* Vol. 2017;8(18):30410-21.
7. Smaletz O; Chacón M; de Oliveira Koch L et al. Long-term benefit of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma in Latin America: retrospective analysis of patient clinical characteristics. *Onco Targets Ther* 2016;9:7309-14. DOI: 10.2147/OTT.S111137. eCollection 2016.
8. Tannir, N; Porta, C ; Gruenwald, V. Long-term response and time to response to pazopanib (PAZ) and sunitinib (SUN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): COMPARZ subanalysis. *Journal of Clinical Oncology*, suppl. Supplement 1 35.15 American Society of Clinical Oncology. 2017.
9. Park, J; Jiao, X; Wilson, T. Predictors of long-term responders in patients treated with pazopanib for advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology*, suppl. Supplement 1 35.6 American Society of Clinical Oncology. 2017.

Cáncer renal: definiendo el perfil de paciente candidato a segunda línea tras ITK en primera línea

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El carcinoma renal (RCC) constituye el 3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto en España. En España, los últimos datos publicados en el Informe Anual SEOM 2016, estiman una incidencia de 6.474 casos nuevos para este año y 2.295 fallecimientos. La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas, en España y en el resto del mundo occidental, a razón de un 3% anual. En el periodo entre 1930 y 1980 la incidencia aumentó desde el 0,7 al 4,2 por 100.000 en mujeres y del 1,6 al 9,6 en varones. Este aumento de incidencia en este periodo pudo estar motivado, en gran parte, por una mejor disponibilidad para el diagnóstico.

El tratamiento del carcinoma renal se ha modificado en gran medida en los últimos años. Generalmente, los pacientes en estadios I y II son buenos candidatos para cirugía, que es una opción terapéutica curativa en muchos de los casos. Para pacientes con enfermedad avanzada, la administración clásica con interferón y/o interleuquina 2 logró resultados poco esperanzadores (con tasas de respuesta inferiores al 15%) y con una relación beneficio/toxicidad no siempre adecuada, de manera que se han ido investigando otras terapias que mejorasen la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

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

Todo este conocimiento ha permitido la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib).

Desgraciadamente la mayoría de los pacientes tratados en primera línea con los agentes más habituales (sunitinib o pazopanib) progresarán tras un intervalo de tiempo de 9-11 meses, lo cual explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Dados los resultados de los estudios METEOR y CHECKMATE 025, en los que tanto cabozantinib como nivolumab superaron al everolimus como una opción de segunda línea en el RCC avanzado o el mRCC, es obvio que, en el momento actual, tenemos dos opciones más para el tratamiento de segunda línea.

Nivolumab es un nuevo anticuerpo que bloquea la interacción entre el receptor de muerte programado-1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) evitando la activación de las células T. Debido a que existe evidencia de que tumores renales pueden sobreexpresar PD-1 y así prevenir la activación de células T, los inhibidores de PD-1, tales como nivolumab, pueden prevenir la inhibición del sistema inmunitario y, por lo tanto, mejorar la respuesta en tumores renales. En el ensayo fase III CheckMate 025, los pacientes con CCR avanzado que habían sido previamente tratados con una o más líneas de terapia (excluyendo mTOR) fueron asignados aleatoriamente para recibir nivolumab o everolimus. La mediana de SG fue 5,4 meses más con nivolumab en comparación con everolimus (25,0 frente a 19,6 meses). La reducción del riesgo de muerte (por cualquier causa) con nivolumab vs. everolimus fue de 0,73 ($p = 0,002$). La tasa de respuestas fue del 25% para nivolumab frente al 5% para el everolimus (IC95%: 3,68-9,72, $p < 0,001$). No se observó ningún beneficio en términos de supervivencia libre de progresión. La mediana de la SLP fue de 4,6 meses (IC95%: 3,7-5,4) en el grupo de nivolumab y de 4,4 meses (IC95%: 3,7-5,5) en el grupo everolimus (HR 0,88; IC95%: 0,75-1,03; $p = 0,11$). Entre los pacientes que recibieron nivolumab se observaron con frecuencia

fatiga (33%), náuseas (14%) y prurito (14%). El evento de grado 3-4 más frecuente con nivolumab fue la fatiga (2%).

Cabozantinib es un inhibidor tirosina quinasa de MET, AXL y VEGFR. Un ensayo aleatorizado fase III, abierto (Estudio METEOR) randomizó 658 pacientes con ccRCC avanzado que habían progresado a al menos un tratamiento previo con inhibidores tirosina quinasa de VEGFR, a recibir cabozantinib (60 mg al día) o everolimus (10 mg al día). El objetivo primario del estudio fue la SLP y los objetivos secundarios incluyeron la SG y las tasas de respuesta. El estudio fue positivo confirmando una SLP de 7.4 meses para el brazo de cabozantinib frente a 3.8 meses para everolimus ($p < 0.001$; HR, 0.58; 95% [CI] 0.45-0.75). Las respuestas objetivas fueron de un 21 y un 5% para cabozantinib y everolimus respectivamente ($p < 0.001$). Cuando se analizó la actividad en base a los tratamientos previos en un análisis *post hoc*, el grupo de pacientes que habían recibido solo sunitinib mostraron una SLP estimada de 9.1 meses (95% CI, 5.6 a 11.2) para la rama de cabozantinib y 3.7 meses (95% CI, 1.9 a 4.2) para everolimus (HR 0.41). El mismo ejercicio en términos de respuesta determinó que aquellos pacientes pre-tratados solo con sunitinib ($n = 76$) mostraban respuestas del 22% (95% CI, 14-33) en la rama de cabozantinib y de 3% (95% CI, 0-9) en la rama de everolimus. En relación a la SG, se confirmó un beneficio para cabozantinib (21.4 meses) frente a la rama control (16.5 meses) con una reducción en el riesgo de muerte de un 34% (HR 0.66 (95% CI 0.52-0.83). En relación al perfil de seguridad, cabozantinib resulta un tratamiento moderadamente tóxico habiendo precisado reducciones de dosis en hasta un 60% de los pacientes frente a un 25% en el brazo de everolimus, siendo sin embargo similar la tasa de discontinuación de tratamiento por efectos adversos en ambos grupos (9 vs. 10%). Los efectos adversos más comunes incluyendo todos los grados asociados a cabozantinib incluyeron hipertensión, diarrea, astenia y náusea. Hasta un 68% de los pacientes en la rama de cabozantinib presentaron toxicidades grados 3-4 frente a un 58% en el brazo de everolimus.

Otras opciones para la terapia de segunda línea incluyen agentes previamente aprobados para los cuales estos nuevos ensayos de nivolumab y cabozantinib no se compararon. Axitinib es un TKI selectivo administrado por vía oral de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Como inhibidor de VEGFR de segunda generación, axitinib ofrece mayor potencia y especificidad para el VEGFR en comparación con inhibidores VEGFR anteriores que demostraron actividad multiquinasa. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase III (AXIS) comparó axitinib vs. sorafenib como terapia de segunda línea después de una terapia sistémica previa. La mediana de SLP fue de 6,7 meses para axitinib vs. 4,7 meses para sorafenib (HR 0,665; $p < 0,0001$), y la tasa de respuesta fue de 19% para axitinib vs. 9% para sorafenib ($p = 0,0001$). Los

EA de todos los grados que ocurrieron con más frecuencia con axitinib fueron hipertensión, fatiga, disfonía e hipotiroidismo. Los EA que ocurrieron con más frecuencia con sorafenib fueron síndrome mano-pie, erupción cutánea, alopecia y anemia. En una publicación posterior con datos más actualizados, la mediana de SG fue de 20,1 meses (IC del 95%: 16,7-23,4) con axitinib y 19,2 meses (17,5-22,3) con sorafenib (HR 0,969; IC del 95%: 0,800-1,174; $p = 0,3744$). La mediana SLP evaluada por el investigador fue de 8,3 meses (IC95%: 6,7-9,2) con axitinib y 5,7 meses (4,7-6,5) con sorafenib (HR 0,656; IC95%: 0,552-0,779; $p < 0,0001$).

Se han publicado recientemente los resultados de un estudio fase II randomizado en pacientes con RCC avanzado que han progresado a un tratamiento previo con inhibidores tirosina quinasa de VEGFR. El estudio consta de tres ramas de tratamiento: a) everolimus 10 mg al día; b) everolimus (5 mg al día) en combinación con el inhibidor tirosina quinasa de VEGFR1-3 lenvatinib (18 mg al día); y c) lenvatinib (24 mg al día). Se trata de un ensayo con un tamaño muestral discreto, con unos 50 pacientes por rama cuyo objetivo primario es la SLP. Entre Marzo 2012 y June 2013 se randomizaron 153 pacientes en una proporción 1:1:1 a cada una de las tres ramas. La combinación de lenvatinib con everolimus prolongó de forma significativa la SLP cuando se comparó con solo everolimus (14.6 meses IC95%:5.9-20.1] vs. 5.5 meses [3.5-7.1]; HR 0.40, 95% CI 0.24-0.68; $p = 0.0005$), pero no cuando se comparó con lenvatinib en monoterapia (7.4 meses [IC95%: 5.6-10.2]; HR 0.66, IC95%: 0.30-1.10; $p = 0.12$). La comparación de Lenvatinib como agente único frente a everolimus en monoterapia resultó positiva para el primero en términos de SLP. (HR 0.61, IC95%: 0.38-0.98; $p = 0.048$). La toxicidad grado 3-4 fue menor en la rama de everolimus (50%), que en las de Lenvatinib tanto en monoterapia (79%) o en combinación (71%). El efecto adverso severo más común en el grupo de la combinación fue la diarrea, siendo la proteinuria en el brazo de agente único lenvatinib y la anemia para aquellos tratados solo con everolimus. Hubo dos muertes tóxicas relacionadas con el fármaco de estudio, uno en la rama de lenvatinib y otro en la rama de la combinación. Estos datos han dado lugar a la aprobación de la combinación de lenvatinib y everolimus por la FDA el día 13 de mayo de 2016.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab vs. Everolimus in advanced Renal Cell carcinoma. *N Eng J Med* 2015;373(19):1803-13.
2. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (5010).
3. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients with Previously

- Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2015;33:2013-20.
4. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines for Clear Cell Renal Cancers That Are Resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. *Eur Urol* 2016;70: 705-6.
 5. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-9.
 6. Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib vs. everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
 7. Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 917-927.
 8. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.

El futuro en el tratamiento del cáncer renal

MARTÍN LÁZARO QUINTELA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo

INTRODUCCIÓN

En Europa se diagnostican cada año aproximadamente 115.000 casos de cáncer renal, representando el 5% de todos los nuevos casos diagnosticados de cáncer y provocando 49000 nuevos fallecimientos anuales.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento de la enfermedad localizada se basa en la cirugía, reservándose el tratamiento para los casos de enfermedad avanzada. En la era de los tratamientos preTKI, se realizaron estudios de adyuvancia con interferón-alfa, interleukina-2, así como con BCG, células tumorales autólogas irradiadas o gp96, resultando todos ellos negativos a la hora de demostrar beneficio en cuanto a supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP), salvo el estudio fase 3 de vacuna de células autólogas que sí demostró beneficio en SLP aunque no en SG.

Con el advenimiento de nuevos fármacos como los TKI, se han desarrollado varios estudios también en este contexto, habiendo demostrado hasta la fecha tan solo uno de ellos (S-TRAC) beneficio en la supervivencia libre de enfermedad para sunitinib, sin datos maduros de OS.

Como futuro en este contexto, estamos pendientes de resultados de otros estudios como el SORCE, ATLAS y EVEREST para determinar la eficacia de este tipo de tratamientos en la adyuvancia.

Por otra parte, con el desarrollo de nuevos fármacos inmunoterápicos y los resultados obtenidos con ellos tanto en segunda como en primera línea, se han diseñado estudios como el InMotion010 con 1 año de tratamiento con atezolizumab, estudios con nivolumab (NCT02575222, NCT03055013), pembrolizumab (NCT03142334, NCT02212730) y combinación de agentes inmunoterápicos (NCT0762006, NCT03138512) en el contexto perioperatorio.

ENFERMEDAD AVANZADA

La importancia de la nefrectomía en el contexto de la enfermedad avanzada ha sido demostrada en series históricas, incluyendo 2 estudios aleatorizadas que demostraron beneficio en SG en la era de las citocinas. En el momento actual, con los TKIs como tratamiento estándar, se han hecho análisis retrospectivos que también parecen demostrar un beneficio seleccionando los pacientes candidatos.

Para resolver estas dudas, hay dos estudios fase III en marcha, el CARMENA y el SURTIME que resolverán las dudas del papel de la nefrectomía

Desde el descubrimiento de las mutaciones de VHL y la activación de VEGF, PDGF y otros genes, el tratamiento estándar han sido los diferentes TKI e inhibidores de mTOR. Recientemente, en segunda línea se han posicionado cabozantinib, nivolumab o la combinación de lenvatinib/everolimus como mejor opción frente a everolimus, y en primera línea se acaban de comunicar los resultados de la combinación de nivolumab e ipilimumab como una mejor alternativa frente a sunitinib en pacientes de pronóstico intermedio y pobre, así como se ha adelantado que la combinación atezolizumab/bevacizumab mejora la SLP frente a TKI (pendiente de comunicar resultados).

La combinación de nuevos fármacos inmunoterápicos, así como de la asociación de inmunoterapia y TKIs (en algunos estudios preliminares los porcentajes de tasa de respuestas llegan al 70%) han llevado al diseño de estudios de dichas combinaciones, con resultados pendientes en la actualidad.

Otros estudios pendientes de resultados son el estudio ADAPT (rocapundelcel-T + tratamiento estándar frente a tratamiento estándar), aunque el estudio se ha parado porque parece ser negativo.

Otros fármacos en desarrollo son fármacos dirigidos contra angiogénesis (PT2385, dalantercept), fármacos que actúan en la vía de señalización como el ibrutinib o fármacos como obinutuzumab, que actúa como antiFAP-IL2v.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Barata PC, Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Journal* 2017. DOI:10.3322/caac.21411
2. Hsieh JJ, Purdue M, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;3:1-19.
3. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González del Alba A, et al. Systemic Treatment of renal cell cáncer: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2017;60:77-89.

Factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata refractario a la castración metastásico

SERGIO VÁZQUEZ ESTÉVEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásicos (CPRCm) presentan metástasis oseas (> 80%) y tienen una alta probabilidad de presentar *eventos relacionados con el esqueleto* (fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de radioterapia paliativa o cirugía sobre el hueso). Los eventos esqueléticos del cáncer de próstata contribuyen de manera importante al deterioro de la calidad de vida (QoL).

Además, muchos pacientes con CPRCm están expuestos hoy en día a diferentes tratamientos durante largos períodos de tiempo, por lo que es cada vez más importante conocer el impacto que estos tienen en la QoL y en los síntomas relacionados con la enfermedad.

En 2008 el grupo de consenso PCWG2 (1) identificó los siguientes puntos clave en CPRCm mínimamente sintomático no tratado con quimioterapia:

- Prevención del deterioro en la QoL asociado a la progresión.
- Retraso en el tiempo a los eventos esqueléticos sintomáticos.
- Retraso en el tiempo al inicio de dolor clínicamente significativo.

Y, por ello, recomendó desde entonces la utilización de cuestionarios específicos para evaluar los resultados reportados por los pacientes.

En el año 2016, el PCWG3 (2) considera que retrasar el deterioro de la QoL debe ser uno de los objetivos del tratamiento del cáncer de próstata y recomiendan utilizar herramientas que nos permitan medir tanto la evolución del dolor como de la función física de un modo objetivo.

Un panel de expertos de ASCO (3) en 2014 realiza las mismas recomendaciones.

Por otra parte, y aunque la evidencia de la relación entre QoL y resultados clínicos como la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) es escasa, recientemente ha sido publicado un análisis exploratorio de los estudios AFFIRM y PREVAIL (4), en que se aprecia que varios dominios de las escalas de QoL usadas tienen valor pronóstico para SG y SLPr y esta asociación se mantiene a lo largo del tratamiento, indicando que cambios en la QoL pueden ser informativos sobre la SG esperada.

Una revisión reciente de ensayos clínicos de terapias aprobadas en cáncer de próstata muestra que solo un 17% incluyen resultados reportados por los pacientes o medidas de QoL (5).

QUÉ ES LA CALIDAD DE VIDA

En la actualidad existe un cierto consenso sobre las características de la QoL que se consideran importantes:

- La subjetividad de la evaluación.
- La multidimensionalidad.
- La temporalidad.
- La relación con el estado de salud.

No existe un consenso sobre las dimensiones que componen la QoL, pero sí un cierto acuerdo en que debería incluir las áreas de la salud que se ven afectadas por la enfermedad y los diferentes tratamientos: síntomas de la enfermedad, efectos secundarios de los tratamientos, la función física, entendida como la capacidad de realizar diferentes tareas, la función psicológica, en especial el estado de ánimo, y la función social, que se refiere a la interacción con otras personas de su comunidad (6).

CÓMO SE EVALÚA LA CALIDAD DE VIDA

La QoL es un fenómeno subjetivo, y por eso hoy en día existe un acuerdo entre los profesionales en que debe ser el paciente quien mida su calidad de vida (7).

Un aspecto importante para poder llevar a cabo las evaluaciones de la QoL es el poder contar con instrumentos de medida estandarizados, que tengan un buen funcionamiento psicométrico, y que sean aceptados ampliamente.

Las aplicaciones de la medición de la calidad de vida son:

- Evaluar el funcionamiento del paciente en las diferentes áreas de la QoL (psicológico, físico, social), desde la perspectiva del paciente.
- Ayudar a decidir los tratamientos que deberían ser ofrecidos a cada paciente.
- Evaluar las preferencias de los pacientes, ya que estos pueden valorar los efectos en su QoL de los distintos tratamientos que podrían recibir.
- Ayudar en la práctica clínica a conseguir una evaluación más profunda de aquellas áreas que habitualmente no se consideran, o no lo suficiente.
- Orientar las intervenciones que los profesionales pueden ofrecer a los pacientes oncológicos
- Ayudar a predecir la evolución de la enfermedad, ya que, basados en diferentes estudios, puntuaciones bajas iniciales de la QoL pueden estar relacionadas con una evolución negativa del tumor.
- Si las medidas de la QoL que empleamos son sensibles, nos sirven para la detección temprana de pequeños cambios que se produzcan en el estado físico y psíquico del paciente.

La EORTC define un módulo como un grupo de ítems que evalúan áreas que no se cubren o no lo suficientemente por el cuestionario general, y que se consideran están relacionadas con la población objetivo y la pregunta de la investigación. Estas preguntas pueden referirse a:

- Síntomas de la enfermedad relacionadas con la localización del tumor.
- Efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el tratamiento.
- Dimensiones de calidad de vida adicionales, como la sexualidad, la imagen corporal, o el miedo a la recaída.

ESCALAS DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

1. *Performance status: Escala ECOG (1960) e Índice Karnofsky (IK) (1949)*: a pesar de no haber sido elaborados como instrumentos evaluadores de calidad de vida, y de hecho no lo son, se han usado frecuentemente como tal. EL IK otorga un peso

muy importante a la dimensión física de la calidad de vida respecto a las dimensiones psicológica y social. El ECOG evalúa lo que el paciente es capaz de hacer, en lugar de lo que realmente hace, lo que supone un matiz diferenciador respecto al IK.

2. *BPI-SF (Brief Pain Inventory)*: instrumento de 4 ítems que evalúa la intensidad del dolor (el peor, el menor, promedio y en el momento actual) cada uno en una escala de 0 (no dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). Por otra parte, evalúa la interferencia del dolor en distintas actividades cotidianas mediante 7 ítems (actividad general, caminar, trabajo, humor, disfrutar de la vida, relaciones con otros y dormir), también con una escala de 0 a 10.
3. *BFI (Brief Fatigue Inventory)*.
4. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*: cuestionario validado multidimensional de 39 ítems que comprende 5 subescalas. Cuatro subescalas evalúan dominios del estado funcional en general:
 - Bienestar físico (7).
 - Bienestar social/familiar (7).
 - Bienestar emocional (6).
 - Bienestar funcional (7).
 Añade una subescala de cáncer de próstata (PCS) que evalúa los síntomas específicos del cáncer de próstata y contiene 12 ítems. El rango teórico de los escores es 0-156 para el escore total de FACT-P. Escores mas altos indican mejor QoL en todas las esferas evaluadas.
5. *European Quality of Life 5-Domain Scale (EQL-5D)*:
 - Movilidad.
 - Cuidado personal.
 - Actividades cotidianas.
 - Dolor o malestar.
 - Ansiedad o depresión.
6. *Tasa de respuesta del dolor y tiempo a la progresión del dolor*.
7. *Tiempo al primer evento esquelético*.

CALIDAD DE VIDA Y TRATAMIENTOS ACTUALES DEL CPRCm

DOCETAXEL

Hasta 2010 el único tratamiento que había demostrado beneficio en SG era el docetaxel, fármaco que, además, demostró una mejoría significativa en la tasa de reducción del dolor y en la QoL frente a mitoxantrone, en el estudio TAX 327 (8).

CABAZITAXEL

En el estudio TROPIC (9) no se evalúa la QoL. Cabazitaxel (CBZ)-Prednisona consigue similar tasa de

paliación de dolor y similar tiempo a la progresión del dolor que la rama de mitoxantrone-prednisona, medido mediante escala PPI y score analgésico. No se evaluaron en el estudio los eventos óseos esqueléticos. Por otra parte, CBZ consigue un retraso en el deterioro del ECOG con una diferencia no estadísticamente significativa respecto a la rama control.

En el estudio fase III PROSELICA (10) se comparan dos niveles diferentes de dosis de CBZ (25 y 20 mg/m²).

La QoL en ambos subgrupos, hasta 10 ciclos de tratamiento, medida mediante el cuestionario FACT-P, mejora respecto a la basal y no hay diferencia entre ambos subgrupos a lo largo del tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes que recibían > 6 ciclos frente a los que recibían < 6 ciclos.

ABIRATERONA

En el estudio COU-301, abiraterona demuestra un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global frente a placebo en pacientes con CPRCm que habían recibido tratamiento previo con docetaxel (11). En el estudio se evaluaba el dolor mediante escala BPI-SF y el uso de analgésicos y para el estado funcional se utilizó la escala FACT-P y la escala de fatiga (BFI). La tasa de remisión de dolor (> 30% en aquellos con BPI basal de al menos 4) era 44 vs. 27%, $p = 0,0002$. Por otra parte, en este estudio Abiraterona mejora significativamente el estado funcional de los pacientes y además aumenta el tiempo hasta la progresión del dolor (9,27 meses vs. 4,57 meses), el tiempo hasta el primer evento óseo esquelético y el tiempo hasta el deterioro funcional. En cuanto al efecto de la abiraterona sobre la fatiga, se utiliza la escala BFI demostrando una mejora significativa de varios parámetros: intensidad de la fatiga, interferencia de la fatiga en la funcionalidad de los pacientes, tiempo hasta la reducción de la fatiga, tiempo hasta la reducción de la interferencia de la fatiga y tiempo hasta la progresión de la fatiga.

En el estudio COU-302 que demostró beneficio en supervivencia de abiraterona en pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos no tratados con quimioterapia previa (12). Abiraterona consiguió también un retraso en la progresión del dolor y en el requerimiento de analgésicos opiáceos, así como un retraso en el deterioro funcional en comparación prednisona sola.

En el estudio LATITUDE, la adición de abiraterona + prednisona a la deprivación androgénica (DAT) en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPmHS) de inicio, demostró un 38% de reducción del riesgo de muerte y un 53% del riesgo de supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) frente a DAT sola (13). En el análisis de QoL asociado se apreció una mejoría estadísticamente significativa a

favor del brazo de abiraterona + prednisona en todas las escalas utilizadas (BPI-SF, BFI, FACT-P y EQ-5D-5L).

ENZALUTAMIDA

En el estudio AFFIRM, enzalutamida aumenta la supervivencia frente a placebo en pacientes tratados previamente con docetaxel (14), además prolonga la mediana de tiempo al primer evento esquelético (16.7 vs. 13.3 m, HR 0.69, $p = 0.0001$), prolonga la mediana, mejora la tasa de respuesta de dolor, la severidad del dolor y la interferencia del mismo, así como prolonga la mediana de tiempo al deterioro en QoL (9 vs. 3.7 m, HR 0.45, $p < 0.0001$) frente a placebo.

En el estudio PREVAIL enzalutamida prolonga de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global comparado con placebo (15). Además, enzalutamida demuestra un beneficio clínicamente significativo frente a placebo en términos de QoL relacionada con la salud y en el tiempo al primer evento esquelético. El estudio utilizó los cuestionarios BPI-SF, FACT-P y EQ-5D.

La diferencia en los cambios en la mediana de dolor con respecto a los scores basales es también significativa para enzalutamida, con un efecto modesto, teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio presentan una baja carga tumoral. Además, una menor proporción de pacientes experimentan una progresión clínicamente importante en BPI-SF en la primera evaluación (semana 13) con enzalutamida vs. placebo.

En el estudio fase II randomizado TERRAIN, que compara enzalutamida con bicalutamida en CPRCm asintomático o mínimamente asintomático, y en el que se demuestra un beneficio estadísticamente significativo para la primera en términos de SLP (15.7 vs. 5.8 m, HR 0.44, $p = 0.0001$) (16), también se obtiene una mejoría en la QoL a favor de la enzalutamida en todas las escalas utilizadas (FACT-P y BPI-SF).

RADIO 223

En el estudio fase III ALSYMPCA, que demostró un beneficio en SG para Radio 223 versus placebo en CPRCm (hueso) sintomático (17,18), la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios específicos: EQ-5D (genérico) y FACT-P (específico para cáncer de próstata). Un porcentaje significativamente más alto de pacientes en el brazo de Radio 223 experimentaron una mejoría en el cuestionario EQ-5D versus placebo (29.2% vs. 18.5%; OR 1.82, $p = 0.004$) y en el cuestionario FACT-P (24.6% vs. 16.1%; OR 1.70, $p = 0.020$). Un menor porcentaje de pacientes experimentaron empeoramiento en ambos cuestionarios para Radio 223 vs. placebo.

Por otra parte, el estudio fase III ALSYPMCA evaluó el tiempo transcurrido hasta la radioterapia paliativa de metástasis óseas y la tasa de pacientes que refirió dolor óseo como acontecimiento adverso fue menor en la rama de Radio 223. El tiempo hasta el primer evento óseo, incluida la compresión medular, también fue mayor en el grupo de Radio 223 (15.6 vs. 9.8 m, HR 0.66, $p < 0.001$).

BIBLIOGRAFÍA

1. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
2. Scher HI, Morris MG, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18.
3. Basch E, Loblaw DA, Oliver TRK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:3436-48.
4. Beer TM, Miller K, Tombal B, et al. The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies. *Eur J Cancer* 2017; 87:21-9.
5. Peeters P, Casamayor M, Moise P et al. An assessment of patient-reported outcome (PRO) instruments used in prostate cancer (PCa) drug trials. 2011 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Barcelona, Spain, 4-6 November.
6. Juan Ignacio Arraras, Maite Martínez, Ana Manterota et al. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. *El Grupo de la Calidad de Vida de la EORTC. Psicooncología* 2004;1(1):87-98.
7. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related Quality of Life in oncology. *J Clin Oncol* 1994;12:608-16.
8. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al, and the TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al, and the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
10. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in PROSELICA: a phase III trial assessing cabazitaxel 20 mg/m² versus 25 mg/m² in post-docetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Abstract #4522, Poster 810P. ESMO 2017. Madrid, Spain.
11. Fizazi K, Scher H, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:983-92.
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
13. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Benefits of Abiraterone acetate plus prednisone when added to androgen deprivation therapy in LATITUDE on Patient-Reported Outcomes. ESMO 2017. Madrid, Spain.
14. 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.
15. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-33.
16. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-63.
17. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al, and the ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:213-23.
18. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMP-CA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-74.

Enzalutamida y selección de pacientes

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud de primera magnitud. Se trata del tumor maligno más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 nuevos diagnósticos al año. En España se estima que unos 32.600 varones son diagnosticados anualmente de esta neoplasia (utilizando los datos de incidencia disponibles en la base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer), con cerca de 436.500 diagnósticos en Europa en 2012. Alrededor de 5.500 fallecen como consecuencia de la misma y la prevalencia estimada a 5 años ronda los 102.000 pacientes.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que solo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A estos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

El tratamiento establecido para el CP avanzado pivota entorno a la anulación del eje andrógeno-receptor habiendo consistido tradicionalmente en la anulación de la producción de testosterona mediante la castración (farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de “resistencia a la castración”. En este contexto las diferentes opciones terapéuticas incluyen tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral, inmunoterapia, radiofármacos y quimioterapia con taxanos entre otros. La elección entre una u otra alternativa suele estar condicionada por la situación clínica del paciente (sintomático vs. con leves síntomas/asintomático), por la distribución de la enfermedad avanzada (metástasis óseas vs. metástasis viscerales) y por la dinámica del antígeno prostático

específico [PSA] (tiempo de doblaje del PSA largo vs. corto).

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

La actividad de este fármaco se ha testado en pacientes no pre-tratados con quimioterapia. El estudio PREVAIL fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 1717 pacientes con CPRCm con fracaso al tratamiento de privación de andrógenos (mediante análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] o debida a orquiectomía bilateral) y que no hubieran sido aún tratados con quimioterapia ketoconazol o abiraterona. Los dos objetivos primarios de este estudio eran la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global. Fueron incluidos pacientes que presentaban progresión por marcador (dos elevaciones consecutivas de PSA con al menos una semana de diferencia con un valor > 2 ng/mL), progresión por imagen (ósea o en tejidos blandos) o ambas situaciones. Se requería que los pacientes incluidos tuvieran un estado funcional ECOG 0-1 y que estuvieran asintomáticos o con sintomatología leve. Aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado). El 67% de los pacientes estaban asintomáticos (puntuación 0-1) y el 32% levemente asintomáticos (puntuación 2-3) definidos ambos según la puntuación de la escala resumida

del dolor BPI (*Brief Pain Inventory*) (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0 (un tercio tenían ECOG 1 y ninguno ECOG 2). Se excluyeron pacientes propensos o con historia de convulsiones, así como a pacientes con sospecha de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa.

En un análisis intermedio planificado, los resultados en SG en la población de intención de tratar fueron estadísticamente significativos, resultados que se mantuvieron en el último análisis actualizado con un mayor número de eventos. En vista de los resultados, se decidió la apertura del ciego del estudio y el cruce de pacientes al brazo de enzalutamida. Una actualización de los resultados, con un total de 784 eventos, continuó mostrando el beneficio en supervivencia [HR 0,77 IC95% (0,67; 0,88) mediana de SG de 35,3 meses vs. 31,3 meses, enzalutamida y placebo respectivamente]. Un 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido otros tratamientos en el momento de la actualización y un 52% en el brazo tratado con enzalutamida. En relación a los resultados en SLPr, también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la población ITT [HR = 0,186 (IC del 95%: 0,149; 0,231)]. Mientras que la mediana en el grupo placebo fue de 3,9 meses, en el grupo tratado con enzalutamida no se alcanzó. El análisis de la SLPr según el investigador, mostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,307 (IC del 95%: 0,267; 0,353)]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Los resultados obtenidos con enzalutamida hay que contextualizarlos con los obtenidos con otras alternativas que también están disponibles (abiraterona, Radio 223, docetaxel, etc). En líneas generales, todos estos produc-

tos han logrado aumentos de la supervivencia similares, en torno a los 3-5 meses respecto a los comparadores utilizados. Durante la ponencia se pondrán de relieve algunas diferencias sutiles que pueden guiar en la correcta selección terapéutica, así como los resultados que ofrece enzalutamida en diferentes subgrupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Badrising S, van der Noort V, van Oort I, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014;120:968-75.
2. Beer T, Armstrong A, Rathkopf, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
3. Bianchini D, Lorente D, Rodríguez-Vida A, et al. Antitumor activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50:78-84.
4. Fizazi K, Scher H, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-56.
5. Sternberg C, de Bono J, Chi K, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014;25:429-34.
6. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286-94.
7. Joshua AM, Shore ND, Saad F, et al. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America. *Prostate*. 2015; 75: 836-44.
8. Cheng HH, Gulati R, Azad A, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18:122-7.
9. 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.

Evolución de abiraterona en primera línea de carcinoma de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm)

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

INTRODUCCIÓN

Acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que forma parte del arsenal terapéutico estándar para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata. Los primeros estudios fase III que se llevaron a cabo fueron el COU-AA-301 (1), en pacientes con CPRCm previamente tratados con Docetaxel, y el COU-AA-302 (2), en pacientes con CPRCm no expuestos a quimioterapia con Docetaxel. Dados los resultados positivos de ambos ensayos pivotaes, con beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y el resto de objetivos analizados, Abiraterona se ha posicionado como un tratamiento de elección para estos pacientes.

En este resumen nos vamos a centrar en datos surgidos con posterioridad que han incrementado la evidencia disponible acerca del tratamiento con Abiraterona, particularmente en el contexto de la primera línea del CPRCm.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO

Se han realizado múltiples análisis, buscando subgrupos que se pudieran beneficiar en mayor medida del fármaco, o aquellos en los que su eficacia fuera menor. Factores pronósticos clásicos estudiados de forma aislada, como el *score* de Gleason, el tiempo desde el inicio de la deprivación androgénica o la edad, no logran establecer qué pacientes no se benefician de abiraterona, existiendo un incremento de supervivencia independientemente de estos factores.

Posteriormente, la agrupación de estos factores para discernir grupos pronósticos ha proporcionado datos interesantes. Un estudio publicado en 2017 por Miller (3) agrupa a los pacientes en bajo riesgo (PSA < 80 ng/ml, Gleason < 8 y asintomáticos) o en alto riesgo (PSA > 80 ng/ml, Gleason ≥ 8 o levemente sintomáticos); los

pacientes de bajo riesgo tienen una SG y una SLPr significativamente mayor, lo que apoya el empleo precoz de Abiraterona en pacientes con CRPCm. Otros estudios emplean scores que incluyen otros factores, como los niveles de LDH o de hemoglobina (4).

También es importante reseñar que ya existen trabajos en población de vida real, de práctica clínica diaria en esta indicación, que reproducen el beneficio observado en el ensayo fase III COU-AA-302 (5).

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

En relación con otras opciones como la quimioterapia, Abiraterona tiene un perfil de efectos adversos diferente, y por lo general favorable. El mayor seguimiento de los pacientes y la mayor experiencia con el fármaco nos ha confirmado, por ejemplo, que la exposición prolongada a esteroides en los largos respondedores no se asocia de forma significativa a un incremento de los efectos adversos o a una toxicidad acumulativa (6). Así mismo, toxicidades que pueden tener un impacto significativo sobre la calidad de vida, como las que afectan a la esfera neurológica (depresión, deterioro cognitivo), son menos frecuentes con abiraterona que con otros nuevos agentes hormonales, como enzalutamida.

Por otro lado, parece que el cumplimiento del tratamiento y la adherencia terapéutica es mayor con abiraterona que con otras opciones de tratamiento oral (7), y que incluso el coste por mes de vida ganado es inferior, lo que convierte a abiraterona en un tratamiento coste-eficaz en este contexto (8).

Por lo tanto, la experiencia en el manejo de este fármaco en el tratamiento de primera línea del CRPCm lo ha situado como un estándar en esta indicación. Los datos posteriores a los ensayos pivotaes confirman su eficacia en población no seleccionada de la práctica clínica diaria, así como su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
3. Miller K, Carles J, Gschwend JE 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 base don pain, prostate-specific antigen, and Gleason score. *Eur Urol* 2017; DOI: 10.1016/j.euro.2017.08.035 [Epub ahead of print].
4. Ryan CJ, Kheoh T, Li J et al. Prognostic index model for progression-free survival in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone. *Clin Genitourin Cancer* 2017; DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.014 [Epub ahead of print].
5. Cindolo L, Natoli C, De Nunzio C, et al. Safety and efficacy of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an Italian multicenter "real life" study. *BMC Cancer* 2017;17:753.
6. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, et al. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:438-44.
7. Behl AS, Ellis LA, Pilon D, et al. Medication adherence, treatment patterns, and dose reduction in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate or enzalutamide. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:296-303.
8. Pilon D, Queener M, Lefebvre P, et al. Cost per median overall survival month associated with abiraterone acetate and enzalutamide for treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Med Econ* 2016;19:777-84.

Papel de la abiraterona en el cáncer de próstata metastásico sensible a castración

JAVIER CASSINELLO ESPINOSA

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata son diagnosticados en nuestro medio con enfermedad localizada y solo un 5-6 % presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. De los pacientes con *enfermedad localizada tratados con intención radical*, ya sea con cirugía o con radioterapia, el 25-50% va a presentar recurrencia bioquímica con elevación del PSA. Los pacientes con *solo elevación del PSA (M0)* pueden presentar una historia natural muy prolongada por lo que las recomendaciones terapéuticas (1,2) que se puedan barajar (observación, radioterapia local, rescate quirúrgico, tratamiento hormonal de deprivación -continuo o intermitente) (3), dependerá de factores de riesgo establecidos como la existencia de invasión de vesículas seminales, un PSA doubling-time (PSA-DT) < 3 meses (m), un valor de Gleason 8-10 y/o una recurrencia menor a 3 años desde el tratamiento local. Puede ofrecerse RT local en casos de bajo riesgo (recurrencia de PSA > 3 años, Gleason < 7, PSA DT < 12 m y estadio menor a pT3a). Por el contrario, los pacientes con alto riesgo van a experimentar generalmente un comportamiento agresivo y van a necesitar tratamiento sistémico basado en la deprivación androgénica (ADT).

En los pacientes sin tratamiento hormonal previo que *presentan metástasis (M1)* se debe valorar el inicio precoz de ADT, dado que este tratamiento reduce la extensión de la enfermedad y evita sus complicaciones, aunque no se haya demostrado que aumente la SG en relación a un inicio tardío de ADT. En este sentido, el tratamiento hormonal intermitente no ha mostrado ser no inferior al tratamiento continuo (4), por lo que este continúa siendo de elección. Según se desprende del brazo control del estudio STAMPEDE en CP sensible a castración, brazo en el que los pacientes sólo reciben ADT en monoterapia, la supervivencia libre de progresión es de 20 meses y la mediana de SG alcanza los 42 meses (5).

II CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A CASTRACIÓN (mCPSC)

VALOR DE LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN DOCETAXEL EN EL mCPSC

En los pacientes con *debut metastásico de enfermedad en el momento del diagnóstico* de CP, son ya conocidos los beneficios que aporta la *adición de docetaxel a ADT* en pacientes de alto riesgo, según pudo demostrarse en el estudio *CHAARTED* (6).

En este estudio 790 pacientes fueron aleatorizados a recibir ADT solo o ADT en combinación con 6 ciclos de docetaxel trisemanal a dosis habituales; con un seguimiento de 28.9 meses, la mediana de supervivencia fue de 57.6 meses en el brazo de la combinación frente a 44.0 m en el brazo de ADT [HR 0.61; 95% CI (0.47,0.80); p = 0.0003]. En el subgrupo de pacientes con enfermedad de alto volumen, definida como cuatro o más metástasis óseas con al menos una fuera de la pelvis o de la columna vertebral o con metástasis viscerales, la diferencia en la mediana de supervivencia fue de 17 meses [HR 0.60; 95% CI (0.45, 0.81); p = 0.0006] entre ambos grupos (49.2 vs. 32.2 m, respectivamente). En la última actualización del estudio, el beneficio en SG se comprobó únicamente en pacientes de alto riesgo (7).

En otro estudio fase III (*STAMPEDE*), 2962 pacientes con CP localmente avanzado, de alto riesgo, metastásico o recurrente, fueron aleatorizados a recibir (1) ADT; (2) ADT + zoledrónico; (3) ADT + docetaxel; o (4) ADT + zoledrónico + docetaxel. Tras un seguimiento mediano de 43 meses, la SG en el brazo de ADT + docetaxel fue de 81 m frente a 71 m del brazo control [HR 0.78; 95% CI (0.66, 0.93); p = 0.005]; en el subgrupo de pacientes metastásicos la SG del brazo de ADT + docetaxel alcanzó 60 meses frente los 45 del brazo control [HR 0.76; 95% CI (0.62, 0.92); p = 0.005] (8).

Por el contrario en un tercer estudio *GETUF-AFU* 15 se randomizaron 192 pacientes a recibir ADT con docetaxel (hasta nueve ciclos) o únicamente ADT. Tras un seguimiento de 50 meses, la SG alcanzada con la combinación fue de 58.9 meses frente a los 54.2 meses conseguidos con la monoterapia [HR 1.01; 95% CI (0.75, 1.36); p = 0.955] (9).

El metaanálisis realizado sobre docetaxel sobre estos tres ensayos con un total de 2992 pacientes mostró un aumento de SG de un 9% a 4 años con la combinación de docetaxel con ADT frente a ADT solo (HR of 0.77 [95% CI 0.58, 0.70; p < 0.0001] (10).

Cabe concluir que se recomienda el uso de docetaxel añadido a ADT en pacientes que puedan recibir QT, aunque el beneficio de esta combinación parece restringirse a aquellos pacientes con alto volumen de enfermedad.

VALOR DE LA ABIRATERONA + PREDNISONA EN EL mCPSC

También en estos pacientes sensibles a la castración y con enfermedad metastásica de debut se han producido muy importantes novedades con abiraterona. En la sesión plenaria de ASCO de 2017 y con publicación simultánea en el *NEJM*, se presentaron los resultados de dos estudios fase III con abiraterona en pacientes con mCPSC que han supuesto un cambio en la práctica oncológica. En el primer estudio denominado *LATITUDE* se aleatorizaron 1.199 pacientes a recibir abiraterona (1000 mg/día) con prednisona (5 mg/día) (AA + pred) en combinación con ADT o ADT con placebo

(11). Los pacientes eran 100% metastásicos de inicio y de alto riesgo, consistente en 2 de las siguientes 3 condiciones: Gleason 8 o superior, al menos 3 lesiones óseas o existencia de enfermedad visceral mensurable.

Los dos objetivos principales del estudio fueron la SG y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPR). El ensayo se dio por finalizado tras un análisis interino preplaneado con un seguimiento de 30 meses y tras 406 fallecimientos.

Con un seguimiento de 30 meses la mediana de SG no se había alcanzado con AA+pred frente a los 34.7 meses del grupo placebo (HR 0.62 [95% CI 0.51-0.76], p < 0.001) (Fig. 1). A su vez, la SLPR alcanzó 33 m con AA+pred frente a los 14.8 meses obtenidos con el placebo (HR 0.47 [95% CI 0.39-0.55], p < 0.001) (Fig. 2). También AA+pred fue significativamente mejor que el placebo en los objetivos secundarios: tiempo al desarrollo de dolor, al inicio de QT, a la progresión de PSA, a la instauración de un tratamiento posterior para la enfermedad y al desarrollo de enfermedad ósea sintomática. Respecto a los efectos adversos, se produjo un incremento significativo en la tasa de hipertensión G3 o superior (22 vs. 10%), y en hipokalemia (10 vs. 4%), en el grupo de AA+pred respecto al grupo control.

En el segundo estudio, el ya citado *STAMPEDE* (12) se incluyeron 1.917 pacientes de características heterogéneas: el 94.9 % eran pacientes de nuevo diagnóstico; el 27% eran de alto riesgo (T3-T4 N0 M0 o con PSA ≥ 40 o Gleason 8-10), en el 20% se trataba de pacientes N1M0 y en el 50% eran pacientes M1; en el 5.1 % eran pacientes que habían recaído de PR o de RT radical y presentaban elevación de

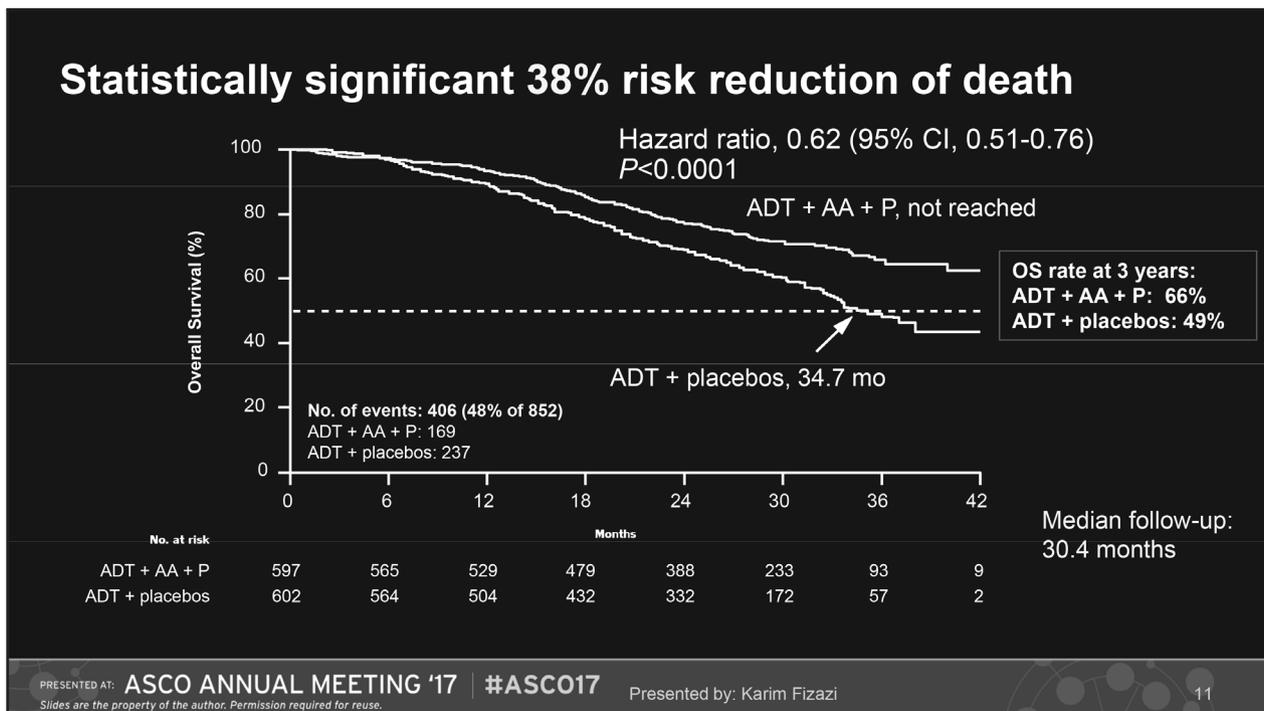


Fig. 1. Estimaciones de SG (Kaplan-Meier) del estudio LATITUDE.

PSA únicamente (1.9%) o con enfermedad metastásica. Los dos objetivos primarios eran la SG y la SLP: los resultados se presentaron con un seguimiento mediano de 14 meses. Los pacientes fueron aleatorizados a AA+pred con ADT o a ADT con placebo. El estudio continuaba hasta que no hubiera progresión radiológica, bioquímica o clínica.

Con un seguimiento de 40 meses, se registraron 184 fallecimientos en el grupo de AA+pred frente a 262 en el brazo de ADT solo. La SG se incrementó significativamente con la adición de abiraterona (SG a 3 años del 83% en el brazo de AA+pred vs. 76% con solo ADT, HR 0.63, 95% CI 0.52-0.76 (Fig. 3). La HR para la enfermedad no

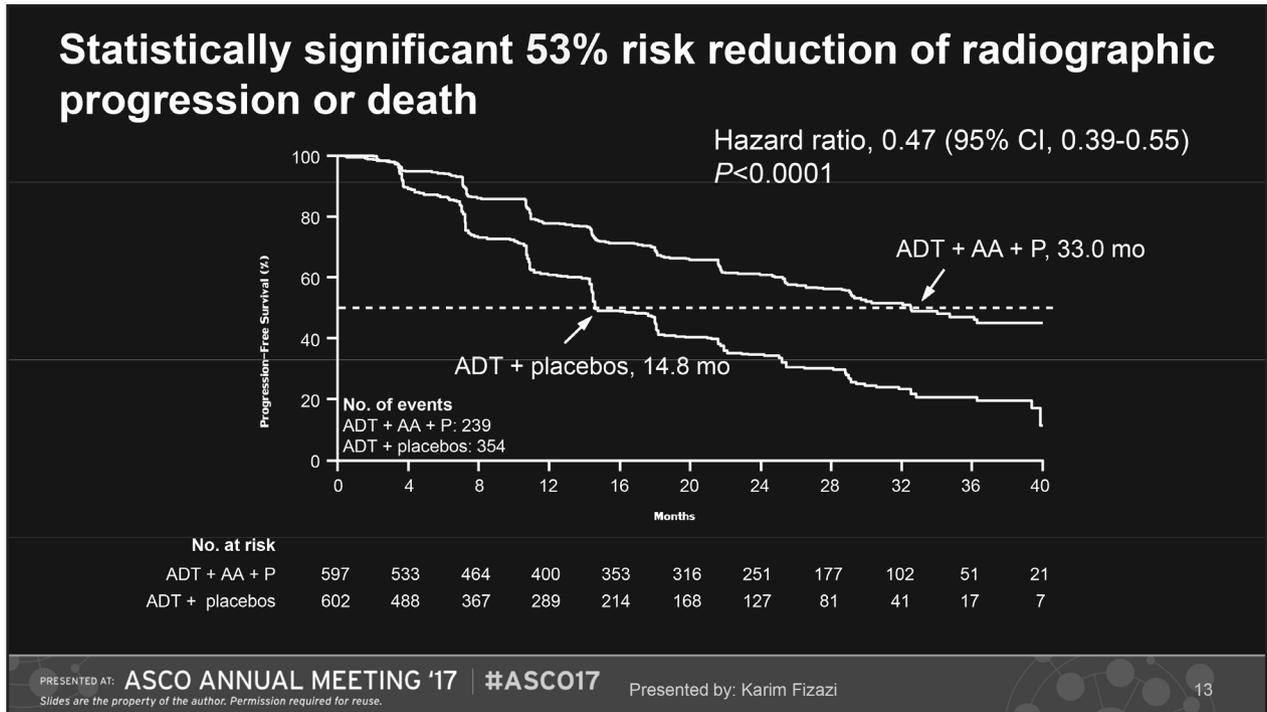


Fig. 2. Estimaciones de SLPR (Kaplan-Meier) del estudio LATITUDE.

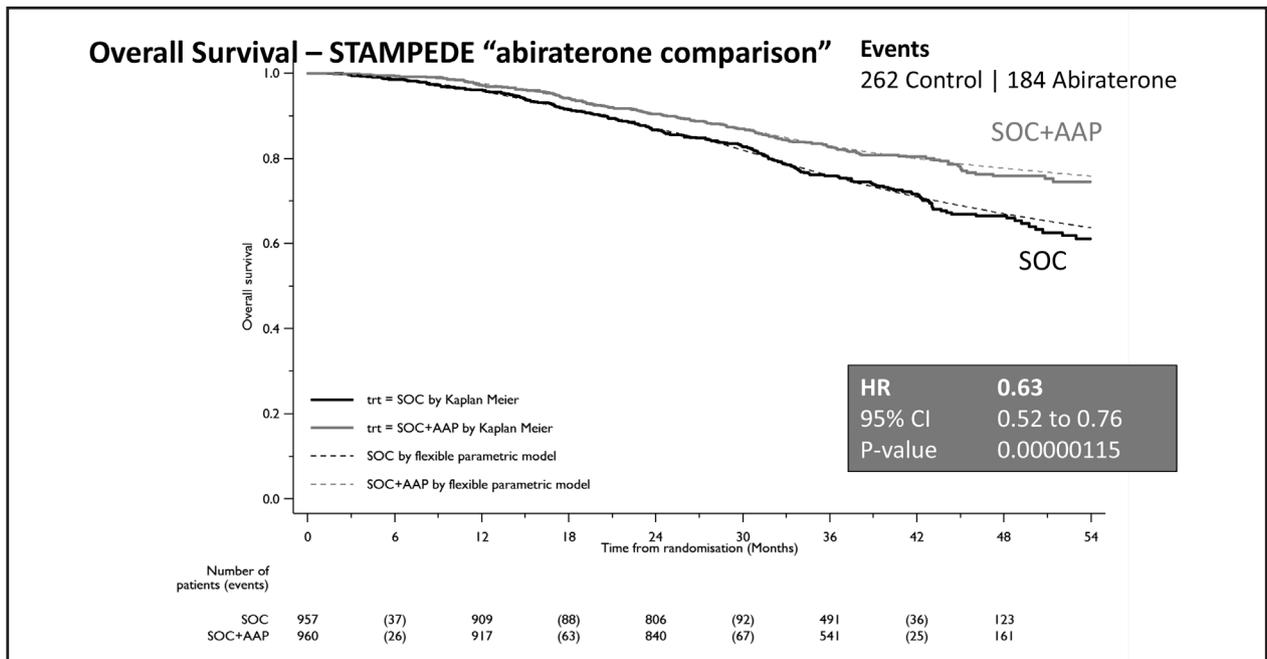


Fig. 3. Estimaciones de SG (Kaplan-Meier) del estudio STAMPEDE.

mestastásica fue de 0.75 mientras que fue de 0.61 para la enfermedad avanzada. La SLP aumentó también en el brazo de ADT con AA+pred frente a solo ADT (SG a 3 años del 75 vs. 45%, HR 0.29, 95% CI 0.25-0.34, respectivamente). Esta mejoría de la SLP se objetivó tanto en pacientes con o sin metástasis. Los autores concluyen que, en pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado o metastásico, el tratamiento con ADT en combinación con abiraterona y prednisolona se asocia con un aumento significativo de la SG y de la SLP.

La conclusión de ambos estudios es que abiraterona se recomienda con nivel de evidencia IA en pacientes con CP metastásico sensible castración.

SELECCIÓN DE PACIENTES CON mCPSC PARA ADT CON DOCETAXEL O ADT CON ABIRATERONA Y PREDNISONA Y ASPECTOS RELACIONADOS

Al no existir comparaciones directas, no pueden extraerse conclusiones definitivas entre los resultados obtenidos con ADT + docetaxel y con ADT + AA+pred en pacientes con mCPSC. Asumiendo que la magnitud del beneficio con ambos esquemas es similar en relación a la SG, la elección entre uno u otro deberá basarse a) en los potenciales efectos adversos de ambos fármacos (con abiraterona el desarrollo de hipopotasemia, hipertensión arterial, edemas y hepatotoxicidad; y con docetaxel la aparición de mielosupresión, neutropenia febril, cambios ungueales y neuropatía periférica); b) en el costo del tratamiento; y c) en las preferencias del paciente.

Algunos autores han realizado un análisis comparativo indirecto entre los resultados obtenidos con ADT + docetaxel y con ADT + AA+pred y sugieren que existe mayor probabilidad de que sea la combinación ADT + AA+pred la preferida en la primera línea mientras que el brazo ADT-docetaxel lo es para la segunda. Asimismo, y aún sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, en pacientes jóvenes parece que también existe un mayor beneficio con el esquema ADT + AA+pred frente ADT + docetaxel (HR = 0.77, 95% CI 0.60-1.004) (13), lo que genera la hipótesis del establecimiento de una secuenciación determinada en este subgrupo de población.

Destacamos, por otra parte, 2 presentaciones de ESMO 2017 en relación (1) al empleo de ADT+AA+pred abiraterona vs. ADT+docetaxel en pacientes con mCPSC de alto riesgo y (2) respecto al impacto de la combinación ADT+AA+pred sobre la calidad de vida de los pacientes.

La primera presentación (14) analizó, dentro del STAMPEDE, los resultados de uno u otro esquema asociados con ADT, en los 16 meses en los que coincidió la aleatorización directa entre ambos brazos. La S libre de fallo (HR = 0.51) y la SLP (HR = 0.65) favorecieron a la rama de AA+pred, sin diferencias significativas en la SLP metastásica (0.77) ni en la supervivencia libre de sucesos óseos sintomáticos (0.83). La HR de SG no presentó diferencias significativas. Cabe señalar que la

corta duración del tratamiento con docetaxel permite su retratamiento a la progresión. Como ya se ha comentado, la toxicidad entre ambos es diferente y eso supone un elemento decisivo en la elección entre uno u otro esquema.

La segunda presentación (15) se ciñe a los resultados obtenidos con la abiraterona + prednisona en combinación con ADT sobre los PROs (Patient Reported Outcome). La conclusión es que en comparación con ADT + placebo, el tratamiento de ADT+AA+pred ha mostrado de forma consistente una mejoría en los múltiples parámetros de PROs con mejoría estadísticamente significativa en HRQoL, con un retraso en la aparición del dolor, de la astenia y del tiempo al deterioro de la situación funcional. Los resultados de los PROs son consistentes con la mejoría en los parámetros clínicos descritos en el estudio.

CONCLUSIONES

Asistimos a un importante cambio de paradigma terapéutico en los pacientes con mCPSC de alto riesgo con reciente diagnóstico. Los resultados tanto del estudio LATITUDE como del estudio STAMPEDE confirman que la adición de abiraterona + prednisona al tratamiento con ADT aumenta significativamente la SG, la SLP y la calidad de vida en estos pacientes. La combinación ADT+AA+pred presenta unos efectos secundarios conocidos y predecibles y ya abordados en otros estudios en el contexto mCPRC.

En la elección entre docetaxel y AA+pred en combinación con ADT en pacientes con mCPSC, debe considerarse, además de lo apuntado, las características clínicas del paciente, los muy diferentes efectos tóxicos de uno y otro esquema, el costo, el tiempo de tratamiento y las preferencias de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAUESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-42.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29.
3. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Hignano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(10):895-903.
4. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Hignano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-25.
5. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67:1028.
6. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.

7. Gravis G. Burden of mHSPC to identify men more likely to benefit from early docetaxel. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl 65). Am Soc Clin Oncol Genitourinary 2017. Abstract 136
8. 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 Lond Engl*. 2016;387(10024):1163–77.
9. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149–58.
10. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243–56.
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017. doi:10.1056/NEJMoa1704174.
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017. doi:10.1056/NEJMoa1702900.
13. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2017
14. Sydes MR, Mason MD, Spears MR, et al. Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476). LBA31, ESMO 2017 Congress
15. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A et al. Benefits of Abiraterone Acetate Plus Prednisone (AA+P) When Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) in LATITUDE on Patient (Pt) Reported Outcomes (PRO). ESMO 2017 Congress.

Papel del lenvatinib en el tratamiento combinado en 2ª línea del cáncer renal avanzado: pacientes candidatos

EMILIO ESTEBAN GONZÁLEZ, SARA FERNÁNDEZ, CLARA IGLESIAS, ALFONSO REVUELTA, DAVID GÓMEZ, JORGE DEL RÍO, PILAR SOLÍS, ALFREDO CASTILLO, MARÍA MUÑIZ, CARLOS ÁLVAREZ, NOEMÍ VILLANUEVA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Los pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCRa) tratados previamente con anti-angiogénicos y que pueden llegar a recibir segundas y subsiguientes líneas de tratamiento representan un número cada vez más numeroso, pudiendo llegar a esta situación en más del 50% de los casos. En su mayoría, las perspectivas de vida son limitadas con medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) inferiores a 4 y 15 meses respectivamente con estrategias basadas en inhibidores de la vía m-TOR como el everolimus, convirtiéndose por ello en una necesidad médica no cubierta (1).

En este contexto, lenvatinib representa una alternativa de tratamiento dado su mecanismo de actuación como inhibidor multikinasa contra receptores endoteliales (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), de fibroblastos (FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4), derivados de plaquetas (PDGFR α), RET y KIT. Al bloquear estos receptores, lenvatinib asociado a everolimus demostró “in-vivo” una reducción significativa en el crecimiento de células tumorales de cáncer de riñón con respecto a lo conseguido con everolimus como agente único. De igual modo, en una fase I se perfiló la dosis oral máxima tolerable de lenvatinib (18 mg/día) asociado a everolimus (5 mg/día) además de objetivarse un 30% de respuestas (2).

Posteriormente se ha investigado su actividad en un estudio clínico principal fase II con asignación aleatoria en el que participaron 153 adultos con CCRa que habían progresado a un tratamiento con un inhibidor angiogénico (3). Dicho trabajo prospectivo analizó la actividad de la combinación de lenvatinib (18 mg/día) y everolimus (5 mg/día) utilizando como grupo control agentes únicos como lenvatinib (24 mg/día) o everolimus (10 mg/día), siendo el principal criterio de valoración de la eficacia la SLP (Tabla I). Los pacientes que recibieron la combinación de lenvatinib y everolimus tuvieron una mediana de SLP de 14,6 meses en comparación con los 7,4 y

5,5 meses de los que recibieron solo lenvatinib o everolimus respectivamente. Con esos resultados la combinación lenvatinib más everolimus demostró una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 55% comparado con everolimus (HR = 0,45, IC al 95% 0,27- 0,79; $p < 0,0029$), resultados apoyados también por los encontrados en la variable secundaria como la tasa de respuestas objetivas de lenvatinib + everolimus 22 (43%) vs. solo lenvatinib 14 (27%) everolimus 3 (6%). A fecha de diciembre de 2014, se observó diferencia en SG entre los pacientes asignados al grupo de lenvatinib combinado con everolimus (25,5 meses de mediana) y aquellos con everolimus en monoterapia (15,4 meses) (HR: 0,51; IC 95 %: 0,30-0,88; $p = 0,024$); estos resultados se confirmaron por una revisión realizada por un comité independiente (4). En la última actualización (julio de 2015) se mantenía esa ventaja pero sin diferencias estadísticamente significativas entre la combinación y everolimus (HR: 0,59, IC 95 % 0,36-0,96; $p = 0,06$) (Tabla II).

La duración media del tratamiento fue 7,6 meses en el grupo de lenvatinib con everolimus, 7,4 meses en el grupo de lenvatinib en monoterapia y 4,1 en el de everolimus. Treinta y seis (71%) de los 51 pacientes asignados al grupo de lenvatinib más everolimus y 32 (62%) de los 52 pacientes del grupo de lenvatinib requirieron una disminución de la dosis de lenvatinib. La administración de everolimus fue más variada, solo uno (2%) de los 51 pacientes asignados a lenvatinib más everolimus requirió una disminución de dosis comparado con los 13 (26 %) de 50 pacientes asignados a everolimus en monoterapia que lo necesitaron. Los efectos adversos más comunes con lenvatinib, cuando se utiliza junto con everolimus o solo y que pueden afectar a más del 50% de los pacientes se relacionaron con diarrea, presión arterial alta, cansancio, pérdida de apetito y de peso, vómitos, náuseas, proteinuria, estomatitis, disfonía, síndrome de la eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie), edema periférico e hipercolesterolemia.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

	<i>Lenvatinib plus everolimus (n = 51)</i>	<i>Single-agent levantinib (n = 52)</i>	<i>Single-agent everolimus (n = 50)</i>
Age	61 (44-79)	64 (41-79)	59 (37-77)
Sex			
Men	35 (69%)	39 (75%)	38 (76%)
Women	16 (31%)	13 (25%)	12 (24%)
<i>ECOG performance status</i>			
0	27 (53%)	29 (56%)	28 (56%)
1	24 (47%)	23 (44%)	22 (44%)
<i>MSKCC risk group</i>			
Favourable	12 (24%)	11 (21%)	12 (24%)
Intermediate	19 (37%)	18 (35%)	19 (38%)
Poor	20 (39%)	23 (44%)	19 (38%)
<i>Heng risk group</i>			
Favourable	8 (16%)	7 (14%)	9 (18%)
Intermediate	32 (64%)	33 (64%)	29 (58%)
Poor	10 (20%)	12 (23%)	12 (24%)
<i>Haemoglobin</i>			
≤ 130 g/L (men) or ≤ 115 g/L (women)	33 (65%)	36 (69%)	31 (62%)
> 130 g/L (men) or > 115 g/L (women)	18 (35%)	16 (31%)	19 (38%)
<i>Corrected serum calcium</i>			
≥ 2.5 mmol/L	6 (12%)	8 (15%)	8 (16%)
< 2.5 mmol/L	45 (88%)	44 (85%)	42 (84%)
<i>Number of metastasis</i>			
1	18 (35%)	9 (17%)	5 (10%)
2	15 (29%)	15 (29%)	15 (30%)
≥ 3	18 (35%)	28 (54%)	30 (60%)
<i>Sites of metastasis</i>			
Bone	12 (24%)	13 (25%)	16 (32%)
Liver	10 (20%)	14 (27%)	13 (26%)
Lung	27 (53%)	35 (67%)	35 (70%)
Lymph nodes	25 (49%)	31 (60%)	33 (66%)
Previous nephrectomy	44 (86%)	43 (83%)	48 (96%)
<i>Previous VEGF-targeted therapy</i>			
Axitinib	1 (2%)	2 (4%)	0
Bevacizumab	0	1 (2%)	4 (8%)
Pazopanib	9 (18%)	13 (25%)	13 (26%)
Sorafenib	1 (2%)	0	2 (4%)
Sunitinib	36 (71%)	35 (67%)	28 (56%)
Tivonanib	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)
Other	1 (2%)	0	1 (2%)

TABLA II
EFICACIA TERAPÉUTICA DEL ESTUDIO

<i>Variables</i>	<i>Lenvatinib + everolimus (n = 51)</i>	<i>Levatinib (n = 52)</i>	<i>Everolimus (n = 50)</i>
SLP, mediana (meses) (IC 95%)	14,6 (5,9-20,1)	7,4 (5,6-10,2)	5,5 (3,5-7,1)
SLP, mediana (meses) (IC 95%) (IRR <i>post hoc</i>)	12,8 (7,4-17,5)	9,0 (5,6-10,2)	5,6 (3,6-9,3)
SG, mediana (meses) (IC 95%) (fecha de corte: junio, 2014)	25,5 (20,8-25,5)	18,4 (13,3-ND)	17,5 (11,8-ND)
SG, mediana (meses) (IC 95%) (fecha de corte: diciembre, 2014)	25,5 (16,4-ND)	19,1 (13,6-26,2)	15,4 (11,7-19,6)
SG, mediana (meses) (IC 95%) (fecha de corte: julio, 2015)	25,5 (16,4-ND)	19,1 (13,6-26,2)	15,4 (11,8-19,6)
Duración de la respuesta, mediana (meses) (IC 95%)	13 (3,7-ND)	7,5 (3,8-ND)	8,5 (7,5-9,4)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	22 (43)	14 (27)	3 (6)
– Respuesta completa, n (%)	1 (2)	0	0
– Respuesta parcial, n (%)	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Enfermedad estable, n (%)	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Enfermedad progresiva, n (%)	2 (4)	3 (6)	12 (24)
No evaluable, n (%)	6 (12)	8 (15)	4 (8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	18 (35)	20 (39)	0
– Respuesta completa, n (%)	1 (2)	1 (2)	0
– Respuesta parcial, n (%)	17 (33)	19 (37)	0
Enfermedad estable, n (%)	24 (47)	22 (42)	40 (80)
Enfermedad progresiva, n (%)	2 (4)	4 (8)	4 (8)
No evaluable, n (%)	7 (14)	6 (12)	6 (12)

Los efectos adversos graves con muerte fueron registrados en seis pacientes. En el grupo de lenvatinib combinado con everolimus, un paciente sufrió una hemorragia cerebral; en el grupo de lenvatinib en monoterapia, un paciente sufrió infarto de miocardio, otro hemorragia intracranial y otro, sepsis. Dos pacientes asignados al grupo de everolimus en monoterapia murieron, uno por insuficiencia respiratoria aguda y otro por sepsis (Tabla III).

En base a esos resultados, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento decidió que los beneficios de lenvatinib (18 mg/día) asociado a everolimus (5 mg/día) son mayores que sus riesgos y recomendó en julio de 2016 autorizar su uso en la UE en los pacientes con carcinoma avanzado de células renales tratados previamente con

antiangiogénicos, siendo una más de las opciones recomendadas como recomendaciones en guías terapéuticas (5,6).

Como conclusión, la combinación de lenvatinib y everolimus es una estrategia de tratamiento como rescate de pacientes previamente tratados con terapia antiangiogénica que ofrece un llamativo y significativo aumento en la SLP y respuestas objetivas, en especial con respecto a everolimus como agente único. Esos resultados se han descrito en una población de pacientes no seleccionada, incluyendo a un porcentaje elevado de mal pronóstico. El perfil de toxicidad asociado a esta combinación aconseja su utilización en pacientes con el mejor estado general y sin toxicidad acumulativa derivada del tratamiento previo recibido. Su indicación debería ser realizada por profesionales con experiencia y bajo el seguimiento de recomendaciones publicadas (7).

TABLA III
EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS EN EL ESTUDIO

	<i>Lenvatinib + everolimus</i> (n = 51)		<i>Single-arm lenvatinib</i> (n = 52)		<i>Single-arm everolimus</i> (n = 50)	
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Subjects with any TEAE	36 (70.6)	7 (13.7)	43 (82.7)	5 (9.6)	26 (52.0)	6 (12.0)
Diarrhoea	10 (19.6)	0	6 (11.5)	0	1 (2.0)	0
Hypertension	7 (13.7)	0	9 (17.3)	0	1 (2.0)	0
Fatigue	5 (9.8)	0	3 (5.8)	0	0	0
Anaemia	4 (7.8)	0	1 (1.9)	0	6 (12.0)	0
Hypertriglyceridaemia	4 (7.8)	0	2 (3.8)	0	4 (8.0)	0
Vomiting	4 (7.8)	0	2 (3.8)	0	0	0
Decreased appetite	3 (5.9)	0	2 (3.8)	0	0	0
Nausea	3 (5.9)	0	4 (7.7)	0	0	0
Dehydration	3 (5.9)	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	3 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lipase increased	2 (3.9)	0	3 (5.8)	2 (3.8)	2 (4.0)	0
Renal failure acute	2 (3.9)	0	3 (5.8)	0	0	
Proteinuria	2 (3.9)	0	10 (19.2)	0	1 (2.0)	0
Weight decreased	1 (2.0)	0	3 (5.8)	0	0	0
Dyspnoea	0	1 (2.0)	1 (1.9)	0	4 (8.0)	0
Hyperglycaemia	0	0	0	0	4 (8.0)	1 (2.0)
Pneumonitis	0	0	0	0	3 (6.0)	0
	n (%)		n (%)		n (%)	
Any TEAEs	51 (100.0)		52 (100.0)		50 (100.0)	
TEAEs with CTCAE grade ≥ 3	37 (72.5)		44 (84.6)		27 (54.0)	
SAEs	28 (54.9)		27 (51.9)		21 (42.0)	
Deaths	1 (2.0)		3 (5.8)		2 (4.0)	
Other SAEs	27 (52.9)		26 (50.0)		21 (42.0)	
TEAEs leading to study treatment adjustment	45 (88.2)		47 (90.4)		30 (60.0)	
TEAEs leading to study treatment withdrawal	12 (23.5)		13 (25.0)		6 (12.0)	
TEAEs leading to dose reduction	34 (66.7)		31 (59.6)		8 (16.0)	
TEAEs leading to dose interruption	35 (68.6)		36 (69.2)		25 (50.0)	

BIBLIOGRAFÍA

- Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372:449-56.
- Molina AM, Hutson TE, Larkin J, et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:181-9.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.
- Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcsu C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e4-5.
- European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Kisplyx® (lenvatinib). [Internet]. Londres: EMA; Jul 2016. Procedure number: EMA/CHMP/480541/2016.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 1. 2017. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016. [consultado 28.10.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- Grande E, Glen H, Aller J, et al. Recommendations on managing lenvatinib and everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Expert Opinion on Drug Safety* 2017;16(12):1413-26.

Cabozantinib: nuevo estándar de tratamiento en cáncer de riñón avanzado en segunda línea de cáncer renal

JULIO LAMBEA SORROSAL, MARA CRUELLAS LAPEÑA

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

Cabozantinib es un inhibidor de múltiples receptores tirosín-kinasa VEGFR-2, Met, Ret, Kit, Axl, Tie-2 y Flt3 (1). Se trata de un mecanismo de acción diversificado, dirigido a receptores que intervienen en angiogénesis y que vence la resistencia farmacológica al TKI en primera línea mediante Met y Axl.

La FDA aprobó su uso en abril del 2016 en segunda línea de cáncer de células renales metastásico tras la publicación del estudio fase III METEOR. Concretamente, cabozantinib es el primer y único fármaco oral multidiaria en segunda línea que aumenta la supervivencia global, aumenta la supervivencia libre de progresión e incrementa la tasa de respuesta objetiva con respecto al estándar. Tres parámetros que, hasta el momento, ningún otro fármaco en ensayo fase III en esta situación clínica, ha conseguido reunir en términos de eficacia. Por esta razón y presentar la menor de las tasas de progresión podría considerarse un nuevo estándar en segunda línea.

El estudio METEOR demostró la superior eficacia de cabozantinib frente a un estándar de tratamiento (everolimus) en pacientes con carcinoma de células renales con progresión a tratamiento con TKI previo. En comparación con everolimus, cabozantinib determinó de forma significativa una reducción del 34% en el riesgo de muerte (supervivencia global); una reducción del 42% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (supervivencia libre de progresión); y una mejor tasa de respuesta objetiva 21% vs 5% con solo un 9% de progresiones (2,3).

La mediana de SLP fue de 7.4 meses para cabozantinib *versus* 3.9 meses con everolimus [HR 0.51; 95% IC 0.41-0.62; $p < 0.001$] (Fig. 1) y una tasa de respuesta de 21% para cabozantinib *vs.* 5% para el brazo control ($p < 0.001$) todas ellas parciales. El análisis final de supervivencia global mostró una mediana de 21.4 meses (95% CI 18.7-no alcanzada) para cabozantinib comparada con 16.5 meses (95% CI 14.7-18.8) para everolimus (HR 0.66; 95% CI 0.53-0.83; $p = 0.00026$) (Fig. 2).

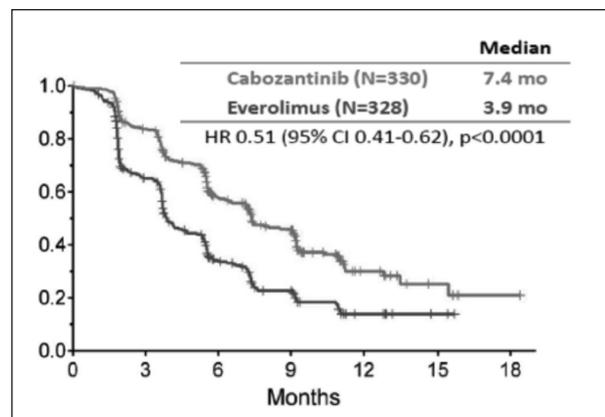


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión en el estudio METEOR.

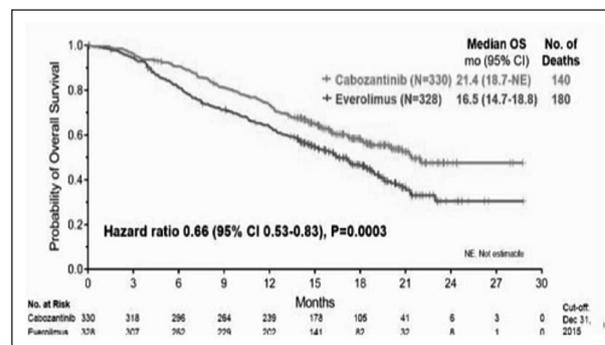


Fig. 2. Supervivencia global en el estudio METEOR.

Casi un 60% de los pacientes en tratamiento con cabozantinib requirieron una reducción de dosis por toxicidad frente al 24,2% de los tratados con everolimus. Hubo un 19,3% en el brazo de cabozantinib y un 1,6% en el de everolimus que requirieron una segunda reducción. Se regis-

traron interrupciones temporales por toxicidad en un 70% de los sujetos en el brazo de cabozantinib y en un 59% de los tratados con everolimus. La frecuencia global de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento para cabozantinib y everolimus fue del 97% y 91% respectivamente. Las más frecuentes con cabozantinib fueron: diarrea (69%), fatiga (50%), náuseas (44%), síndrome mano-pie (41%), anorexia (39%), hipertensión (33%), disminución de peso (24%), vómitos (23%), disgeusia (22%) y mucositis (20%). Un 59% de pacientes en el brazo de cabozantinib presentaron reacciones adversas grado 3 ó 4 comparado con un 41% en el brazo de everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes de grado ≥ 3 en el brazo de cabozantinib fueron: hipertensión (14%), diarrea (11%), síndrome mano-pie (8,2%), fatiga (7,9%), hipomagnesemia (3,3%), náuseas (2,7%), anorexia (2,4%), astenia (2,4%), anemia (2,1%) y prurito (2,1%). La incidencia global de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos de tratamiento (15% cabozantinib y 13% everolimus). La tasa de discontinuación fue del 10% en el brazo de cabozantinib y 9,6% en el de everolimus. Se considera una toxicidad de clase, similar a la que presentan otros TKIs.

No existen estudios comparativos con otras alternativas de segunda línea como nivolumab, axitinib o la combinación de lenvatinib y everolimus. El perfil de toxicidad de nivolumab es más favorable que el de cabozantinib. Tampoco disponemos de datos de la secuencia nivolumab-cabozantinib o viceversa. En la elección de uno u otro fármaco sería ideal disponer de un biomarcador, hasta entonces la evidencia de la eficacia, perfil de seguridad y el perfil clínico del paciente deberían ayudarnos a elegir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacy S, Miles DR, Nguyen LT. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(5): 477-491
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917-27.

Pazopanib: eficacia y consistencia desde los ensayos a la vida real

BEGOÑA PÉREZ VALDERRAMA

Servicio de Oncología Médica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

La incidencia del carcinoma de células renales está aumentando en los países desarrollados. El carcinoma renal metastásico (CCRm) es una enfermedad incurable que requiere tratamiento sistémico. En los últimos años, varios tratamientos diana han sido aprobados para el tratamiento de primera línea del CCRm, y actualmente son consideradas estándar. Así, los diferentes ensayos clínicos pivotaes establecieron que sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab + IFN- α aumentaban la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con carcinoma de riesgo favorable (RF) e intermedio (RI) (1-4), y que temsirolimus aumentaba la supervivencia global (SG) en pacientes de pobre riesgo (RP) (5).

Pazopanib es un inhibidor oral de la angiogénesis multiquinasa de administración oral que actúa específicamente sobre el VEGFR, PGFR y c-Kit. En un primer ensayo fase II de pazopanib frente a placebo, la tasa de respuestas de pazopanib fue del 35% y la mediana de SLP de 11.9 meses (6). Posteriormente, se realizó un ensayo fase III con 435 pacientes no tratados previamente o que habían recibido solo citoquinas, comparando pazopanib 800 mg/día frente a placebo con una aleatorización 2:1. Pazopanib mejoró la tasa de respuestas (30% frente a 3%, $p < 0.001$), y la SLP (9.2 frente a 4.2 meses, HR 0.46; $p < 0.0001$). En la población previamente no tratada, la mediana de SLP fue de 11.1 frente a 2.8 meses (HR 0.40; $p < 0.0001$). Un análisis actualizado de supervivencia no mostró diferencias significativas en SG (22.9 frente a 20.5 meses, HR 0.91) debido al temprano y frecuente cruce entre brazos. Pazopanib fue bien tolerado, siendo los efectos secundarios principales astenia, HTA, diarrea, cambios en la coloración del cabello y hepatotoxicidad, generalmente leve y reversible (7,8).

En el año 2013 se publicó el estudio COMPARZ, estudio fase III que randomizó a 1100 pacientes con CCRm de células claras a recibir pazopanib a dosis de 800 mg/

día frente a sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas seguido de dos semanas sin tratamiento. Pazopanib fue no inferior a sunitinib con respecto a SLP y SG: según revisión independiente, la mediana de SLP fue de 8.4 meses con pazopanib y 9.5 meses con sunitinib (HR: 1.05). La SG fue 28.4 meses en el grupo de pazopanib frente a 29.3 meses en el grupo de sunitinib (HR: 0.91). Los pacientes tratado con sunitinib tuvieron una mayor incidencia de astenia, síndrome palmo-plantar y trombocitopenia, mientras que los pacientes tratados con pazopanib tuvieron una mayor incidencia de elevación de los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) (9,10).

A pesar de todo lo anterior, disponemos de muy poca información sobre la efectividad y seguridad de pazopanib en pacientes fuera de ensayos clínicos, así como de la efectividad de segundas y subsiguientes líneas de tratamiento tras pazopanib, ya que no se ha realizado un estudio de acceso expandido en pacientes con CCRm en práctica clínica habitual.

En el año 2016 se publicaron los resultados del estudio SPAZO. Se trata de un estudio observacional retrospectivo nacional promovido por SOGUG, en el que se recogieron los datos de 278 pacientes con CCRm tratados con pazopanib en primera línea en 34 centros en España. Los objetivos principales de estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica habitual, así como validar la clasificación del *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) para pazopanib en primera línea. La tasa de respuestas de pacientes tratados con pazopanib en primera línea fue del 30.3% (RF: 44%; RI: 30%; RP: 17.3%). La mediana de SLP de la población global fue 11 meses (32 en RF, 11 en RI y 4 en RP). La mediana de SG y SG a 2 años fueron 22 meses y 48.1 % respectivamente (RF: no alcanzada y 81.6%; RI: 22 y 48.7%; RP: 7 y 18.8%). Pazopanib fue bien tolerado y no se registraron toxicidades inesperadas o muertes tóxicas (11).

TABLA I
RESULTADOS DEL SPAZO-2 Y DEL IMDC EN SEGUNDA LÍNEA

	SPAZO-2				IMDC			
	Global	RF	RI	RP	Global	RF	RI	RP
RG	14.6%	22.5%	15.8%	5.5%	No reportado			
SLPm* (1)	5.1 (4-6)	11.5 (5-18)	5 (4-6)	3 (2-4)	3.9	No reportado		
SLPm* (2)	4.7 (4-5)	9.7 (4-15)	4.8 (4-6)	3 (2-4)				
SGm * (1)	11.3 (9-13)	24.4 (18-30)	12.7 (10-15)	6.5 (5-8)	12.5 (11-14)	35.3 (28-48)	16.6 (15-18)	5.4 (5-7)
SGm * (2)	11.1 (9-13)	19.8 (12-27)						

*Meses; (1): 2ª línea debido a cualquier causa (n = 285); (2): 2ª línea debido a progresión a pazopanib (n = 242). n = 285 pacientes evaluables. RG: respuesta global; SLPm: mediana de supervivencia libre de progresión (meses). SGm: mediana de supervivencia global (meses). RF: riesgo favorable; RI: riesgo intermedio; RP: riesgo pobre.

TABLA II
EFICACIA DE AXITINIB FRENTE A EVEROLIMUS TRAS PAZOPANIB

	Respuesta		SLP		SG	
	RG	EE	Mediana	6 meses	Mediana	1 año
Axitinib	13.1%	42.9%	5.3 (3-7)	47%	11.6 (7-16)	49%
Everolimus	9.3%	43%	4.6 (3-6)	39%	9.5 (7-12)	43%
Global	11.2%	42.9%	5.0 (4-6)	43%	10.7 (8-13)	46%
	P ns		HR*: 0.76 (0.5-1.1)		HR*: 0.81 (0.6-1.2)	

n = 189 pacientes evaluables. RG: respuesta global; EE: estabilización de la enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión (meses). SG: supervivencia global (meses). ns: no significativa.

Este año se han comunicado los resultados del estudio SPAZO-2, que incluye 530 pacientes tratados en 50 centros españoles con pazopanib en primera línea según práctica clínica habitual. Los objetivos principales de estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica habitual, sobre todo en poblaciones especiales, validar el modelo pronóstico del IMDC para el tratamiento de segunda línea con terapias diana tras pazopanib, y comparar la eficacia de estas terapias diana. Cuando se comparan los resultados de la población elegible para ensayo clínico (40.9%) frente a la población inelegible (59.1%), se observan diferencias significativas en la mayoría de los factores pronósticos clínicos, así como en datos de eficacia (respuesta global: 40% vs. 24%; SLP 11.6 meses vs. 7.7 meses; SG: 24.4 meses vs. 12.9 meses, respectivamente) (12). 285 pacientes recibieron una segunda línea con terapias piana, 242 tras progresión a pazopanib y 43 por otras causas. La tasa de respuestas de pacientes en segunda línea fue del 14.6% (RF: 22.5%; RI: 15.8%; RP: 5.5%). La mediana de SLP de la población global fue

5.1 meses (11.5 en RF, 5 en RI y 3.3 en RP). La mediana de SG fue 11.3 meses (RF: 24.4; RI: 12.7; RP: 6.5 meses) (Tabla I). Cuando se compara la eficacia de los pacientes tratados en segunda línea con axitinib (46.6%) frente a everolimus (53.4%), no se encuentran diferencias en respuesta global (13.1% vs. 9.3%), SLP (5.3 meses vs. 4.6 meses), o SG (11.6 meses vs. 9.5 meses) (Tabla II).

BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.
3. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137-2143.

4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281.
6. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 475-480.
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1061- 1068.
8. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1287-96.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
10. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *New England Journal of Medicine* 2014; 370:1769-1770.
11. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Rodríguez Sánchez 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(4):706-71.
12. Arranz Arija JA, Pérez-Valderrama B, Rodríguez Sánchez A, et al. SPAZO-2: first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma. Comparative effectiveness between ineligible vs eligible patients for clinical trials. *European Cancer Congress 2017 (ECC 2017)*. Abstr 884P.
13. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Chirivella González I, et al. SPAZO-2: first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma. Validation of the IMDC prognostic classification for second-line targeted therapies. *European Cancer Congress 2017 (ECC 2017)*. Abstr 895P.
14. Arranz Arija JA, Pérez-Valderrama B, Rodríguez Sánchez A, et al. SPAZO-2: first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma. Comparative effectiveness of everolimus vs axitinib as second-line. *European Cancer Congress 2017 (ECC 2017)*. Abstr 886P.

Rol actual de la quimioterapia en cáncer de urotelio tras fracaso a platinos

MARTÍN LÁZARO QUINTELA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo

El tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga tras fracaso a platino siempre ha sido una necesidad no cubierta hasta hace unos años, con escasez de opciones terapéuticas y sin estudios fase 3 aleatorizados hasta que se publicaron los resultados del estudio de registro de vinflunina en 2009.

En dicho estudio, Bellmunt et al. comunicaron los resultados del estudio en el que se comparó vinflunina frente a tratamiento de soporte en 370 pacientes que habían progresado tras un tratamiento de primera línea basado en platino. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global en la población por intención de tratar, objetivo que no se cumplió, ya que aunque las cifras eran favorables a vinflunina no se consiguió la significación estadística (6.9 vs. 4.9 meses; HR = 0.88, 96%CI 0.69-1.12, p 0.286). Cuando se analizó en la población elegible para tratamiento excluyendo los 13 pacientes que no cumplían criterios, la SG fue de 6.9 vs. 4.3 m, alcanzándose en este caso significación estadística (HR 0.78; 95%CI 0.61-0.99, p 0.0403). Con una tasa de respuestas del 8.6% y una supervivencia libre de progresión de 3 meses, el fármaco fue aprobado en segunda línea en Europa y otros países, aunque no en Estados Unidos.

En estudios de datos en la “vida real” realizados en diferentes países se confirmaron estos datos de SG, consiguiéndose incluso mejores resultados en alguno de ellos, como el realizado en España, con 102 pacientes incluidos y en el que la mediana de SG alcanzó los 10.2 meses.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio fase II/III SECAVIN, en el que se comparó en este contexto vinflunina con cabazitaxel, y en el que la SLP fue favorable a la administración de vinflunina (1.9 vs. 2.9 meses, HR 2.03, 95%CI 1.01-4.07, p 0.039) y con una tendencia a una mejor SG para vinflunina (5.5 vs. 7.6 meses, HR 1.4, 95%CI 0.69-2.81, p 0.34) aunque sin significación estadística en este caso.

Con la llegada de la inmunoterapia, se han comunicado los resultados en segunda línea de 2 fármacos en segunda línea.

Por un lado, pembrolizumab se estudió frente a diferentes regímenes de quimioterapia en el estudio fase 3 Keynote-045, con 542 pacientes incluidos. La SLP fue similar en ambos brazos, siendo la SG favorable a la administración de pembrolizumab (10.3 vs. 7.4 meses, HR, 0.73; 95% CI, 0.59-0.91; p = 0.002), que también obtuvo un mayor porcentaje de respuestas (21 vs. 11%).

En otro estudio similar, se comparó la administración de quimioterapia frente a atezolizumab en el mismo contexto en el estudio IMvigor211. En este caso, no se consiguió demostrar beneficio para la administración de atezolizumab en SG en la población IC2/3, objetivo del estudio. En el análisis comparando la inmunoterapia frente a los diferentes regímenes de quimioterapia, se encontró beneficio frente a taxanos pero no frente a vinflunina.

Estos resultados nos dejan la incertidumbre de si la inmunoterapia es superior en todos los contextos y si la vinflunina debe ser utilizada en alguna situación: alta carga tumoral, bajo TMB (tumor mutation burden)?..., por lo que debemos seguir avanzando en la selección de pacientes para inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bellmunt J, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urotelial. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
2. Castellano D et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779.
3. Bellmunt et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Eng J Med* 2017;376:1015-1026.
4. Powles T, et al. Atezolizumab vs. chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2017.

¿Es posible incrementar la supervivencia global en cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tras la refractariedad al radioyodo?

CARLOS LÓPEZ LÓPEZ, EVA MARTÍNEZ DE CASTRO, CARMEN HINOJO GONZÁLEZ,
FERNANDO RIVERA HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

SITUACIÓN DE REFRACTARIEDAD AL RADIOYODO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Un porcentaje elevado de los enfermos con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se curan con la cirugía inicial y, en caso de estar indicado, el tratamiento posterior con radioyodo. Sin embargo, en aproximadamente un 30% de los casos, aparece una recaída de la enfermedad (local y/o a distancia). Además, es aún más importante el hecho de que hasta un tercio de estos enfermos pierden la capacidad de captar yodo y por tanto se transforman en tumores “iodorrefractarios”. Esta condición conlleva un claro impacto negativo en términos pronósticos para los pacientes ya que aproximadamente la mitad de estos enfermos fallecerá a consecuencia de su tumor en los primeros 3 años desde la aparición de este evento (1).

Las guías ATA publicadas en su última versión recientemente definen de forma bastante clara los principales criterios que hacen que un paciente con cáncer diferenciado de tiroides pase a ser considerado como iodorrefractario (2). El Consenso Español para el Manejo de Enfermos con CDT (1) añade además una serie de circunstancias adicionales que pudiesen ser consideradas como potenciales criterios para establecer también este diagnóstico (Tabla I).

En ambas guías clínicas existe claro consenso en relación con la opinión de que tras llegar a esta situación clínica de iodorrefractariedad, los enfermos no se benefician más del tratamiento con yodo radiactivo.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IODORREFRACTARIO

A pesar de que el pronóstico de los pacientes con CDT avanzado cambia de forma radical tras alcanzar el tumor la condición de iodorrefractariedad, en este momento de su evolución, no todos los enfermos presentan el mismo comportamiento clínico. De hecho, existen ciertos pacientes

que pueden permanecer durante mucho tiempo totalmente asintomáticos y sin presentar progresión de su enfermedad (3). Desde el momento del diagnóstico inicial, existen ciertas variantes histológicas de CDT, concretamente los tumores pobremente diferenciados y los de células altas, que están claramente asociados con un mal pronóstico. La presencia de invasión macroscópica extratiroidea es una característica claramente desfavorable. Estos casos se corresponden con la mayoría de las defunciones debidas a progresión tumoral, fundamentalmente como consecuencia del desarrollo de metástasis (4).

Teniendo en cuenta la gran complejidad que conlleva a día de hoy el manejo adecuado de los pacientes con cáncer de tiroides, está ya universalmente aceptada la idea de que estos casos deben ser sin duda manejados en centros de referencia que dispongan de un comité multidisciplinar específico (5).

TABLA I

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CDT IODORREFRACTARIO

Criterios principales de iodorrefractariedad en CDT

- Ausencia de captación de radioyodo de las lesiones
- Progresiva pérdida de capacidad de captación de yodo
- Captación mixta (lesiones captantes y otras no)
- Progresión tumoral después de un tratamiento RAI adecuado, incluso con la absorción sustancial de yodo anterior

Otros posibles criterios

- Captación significativa de 18FDG-PET
- Dosis acumulada de radioyodo > 600 mCi
- Tumor primario irreseccable
- Variantes histológicas agresivas (pobremente diferenciado, insular, células de Hürtel)

TERAPIAS LOCALES

En enfermos con recaídas locales, especialmente en aquellos casos en los que el tumor pierde su capacidad de acumular yodo o es irresecable, la RT externa (60-70 Gy), aunque con indicación aún controvertida, puede aportar beneficio en términos de control tumoral, prevención de complicaciones potencialmente mortales (obstrucción de vía aérea o sangrado masivo) y supervivencia a largo plazo de los pacientes (6). Esta recomendación (72) está de hecho así recogida en la última versión de las guías ATA recientemente publicadas (2).

En aquellos pacientes con metástasis (M1) y enfermedad iodorrefractaria la cirugía puede ser de cierta utilidad en determinados pacientes muy seleccionados en los que es posible alcanzar una resección completa (R0). Así por ejemplo, en aquellos casos con CDT en los que a pesar de existir metástasis pulmonares es posible alcanzar una extirpación completa de todos los focos de enfermedad, la supervivencia a los 5 años supera el 60% de los casos (7). Además en pacientes con M1 únicas en otras localizaciones, incluidas las óseas o en SNC, la resección quirúrgica completa aporta beneficios significativos en términos de supervivencia de los enfermos (8).

TERAPIA SISTÉMICA

Pacientes candidatos a seguir estrategia “esperar y ver”

Como ya se ha mencionado existen algunos pacientes con CDT avanzado que podrían ser candidatos a seguir una estrategia conservadora de “esperar y ver” con la intención de evitar así un efecto adverso derivado del sobretratamiento (1) (Tabla II).

Subgrupo de pacientes candidatos a iniciar terapia sistémica

En contraposición con los anteriores, existen pacientes con CDT avanzado iodorrefractario con clara progresión clínica y/o radiológica o afectación tumoral de gran volumen, que serían en principio candidatos a recibir un tratamiento sistémico.

Clásicamente se ha considerado la QT basada en doxorubicina como la única alternativa con cierta actividad antitumoral en este tipo de enfermos. Sin embargo los resultados obtenidos por esta droga, en monoterapia o combinación con platinos, proceden únicamente de ensayos antiguos en fase II. En estos protocolos se alcanzan tasas de respuesta parcial de en torno al 25% no estando claro que estos logros se traduzcan en un claro beneficio en términos de supervivencia de los pacientes (9).

En los últimos años han sido publicados resultados positivos de dos ensayos fase III con inhibidores tirosinquinasa (TKis), sorafenib y lenvatinib, con actividad fundamentalmente antiangiogénica en pacientes con CDT iodorrefractario avanzado en progresión. Estos compuestos alcanzan un claro beneficio significativo en términos de control tumoral, por encima del 50% de los casos, y supervivencia libre de progresión en comparación con placebo (10,11) (Tabla III).

TABLA II

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CANDIDATOS A “ESPERAR Y VER”

- Ausencia de síntomas
- Enfermedad no o “lentamente” progresiva
- Baja carga tumoral:
 - M1 ganglionares < 5-8 mm
 - M1 pulmonares < 1 cm
 - M1 óseas en localizaciones no críticas

TABLA III

RESULTADOS OBTENIDOS CON TKis EN CDT. ENSAYOS FASE III

Principales dianas	<i>Sorafenib vs. placebo</i>		<i>Lenvatinib vs. placebo</i>	
	VEGFR, PDGFR, BRAF		VEGFR, FGFR, PDGFR, RET	
<i>Tasa de respuestas (%)</i>				
RC / RP	12.2	0.5	64.7	1.5
EE	41.8	33.2	23	54.2
<i>SLP (meses)</i>	10.8	5.8	18.3	3.6
p / HR (IC95%)	< 0.0001 / 0.59 (0.45-0.76)		< 0.0001 / 0.21 (0.14-0.31)	
<i>SG (meses)</i>	NR	NR	NR	NR
p / HR (IC95%)	0.14 / 0.8 (0.54-1.19)		0.10 / 0.73 (0.5-1.07)	
Principales toxicidades	Sd. mano-pie HTA Diarrea		HTA Astenia Diarrea	

Gracias a estos resultados, ambos fármacos han sido ya aprobados a día de hoy por las diferentes agencias reguladoras como tratamiento estándar o de elección en primera línea para este tipo de pacientes.

Además de los anteriores, hay actualmente en marcha varios ensayos clínicos con múltiples fármacos TKis (vandetanib, cabozantinib, axitinib...) que han demostrado actividad interesante en protocolos de fase II.

En principio, los beneficios obtenidos por los dos fármacos aprobados, sorafenib y lenvatinib, se corroboran en el análisis de subgrupos para todos los pacientes suficientemente representados en la población incluida en los ensayos, independientemente de edad, variante histológica, localización y volumen de afectación M1, perfil mutacional... (10,11). Este hecho, inicialmente positivo, complica un poco más el proceso de selección de los candidatos óptimos para comenzar un tratamiento con TKis ya que no existen biomarcadores predictivos de un mayor beneficio de dicha terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol* 2017;19(3):279-87. DOI: 10.1007/s12094-016-1554-5.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
3. Cheng L, Liu M, Ruan M, Chen L. Challenges and strategies on radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2016;19(1):23-32. DOI: 10.1967/s002449910334
4. Xu B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2016;26(11):1588-97.
5. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, et al. Consensus statement for accreditation of multidisciplinary thyroid cancer units. *Endocrinol Nutr* 2016;63(3):e1-15. DOI: 10.1016/j.
6. Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(4):971-7.
7. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, Shen KR, Nichols FC, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(1):155-8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.055.
8. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(3):377-82.
9. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(2):R71-84. DOI: 10.1530/ERC-15-0194.
10. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, et al; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
11. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.

Tratamiento de primera línea en los tumores EGFR mutados y necesidad de biopsia a la progresión (Documento de Consenso SEOM-GECP)

JESÚS CORRAL JAIME

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

El carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) supone el 80-85% de todos los cánceres de pulmón. La presencia de la mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en este contexto supone entre el 10-16% en nuestro medio (1). Su detección ha sido más frecuentemente descrita en pacientes mujeres, con histología de adenocarcinoma y población poco o nada fumadora.

En la actualidad, existen tres fármacos inhibidores tirosina-quinasa (ITK) frente a *EGFR*, dos de ellos de primera generación (gefitinib, erlotinib) y uno de segunda generación (afatinib), aprobados para su uso en primera línea de tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico *EGFR* mutado, con un beneficio en tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la quimioterapia convencional (2-4). Recientemente, la combinación de erlotinib y bevacizumab ha demostrado ser superior a erlotinib en monoterapia en SLP, sin aumento de toxicidad secundaria, estando disponible también para su uso en la práctica clínica habitual (5).

Independientemente de la estrategia de tratamiento elegida, los pacientes progresarán tras 9-16 meses de tratamiento. Se han descrito tres patrones de progresión de enfermedad (6):

1. *Progresión local lenta*, cuando tras un control de la enfermedad $> 0 =$ de 3 meses con ITK de *EGFR*, se observa una progresión extra-cranial única o limitada al sistema nervioso central, con poca sintomatología asociada.
2. *Progresión gradual*, cuando tras un control de la enfermedad $> 0 =$ de 6 meses con ITK de *EGFR*, presentan una progresión paulatina, sin aumento significativo de la carga tumoral y, en la mayoría de los casos, poco sintomática.
3. *Progresión rápida*, cuando tras un control de la enfermedad $> 0 =$ de 3 meses con ITK de *EGFR*,

se observa una progresión acelerada, con aumento significativo de la carga tumoral y habitualmente sintomática.

Existen diferentes opciones de tratamiento en pacientes *EGFR* mutados a la progresión de la primera línea con ITK (Fig. 1):

- Si se detecta la presencia de la mutación de resistencia T790M, presente en el 50-60% de los pacientes tratados con ITK de *EGFR* de primera y segunda generación, en tejido tumoral y/o sangre periférica, los pacientes deben recibir tratamiento con Osimertinib (7).
- En los pacientes T790M negativos, la opción debería ser la quimioterapia basada en doblete con platino, si no se detectan otros mecanismos moleculares de resistencia potencialmente susceptibles de tratamiento dirigido en ensayo clínico (8) (Fig. 2).
- En caso de progresión lenta, localizada y asintomática, se puede considerar continuar con el tratamiento del ITK de *EGFR* y añadir tratamiento local (cirugía, radioterapia, u otras) (9).

Nuevos datos han surgido recientemente que pueden cambiar este algoritmo de actuación. El estudio FLAURA (11) ha demostrado un beneficio en términos de SLP de Osimertinib frente a Gefitinib o Erlotinib, incluído pacientes de mal pronóstico con presencia de enfermedad metastásica cerebral, y menor perfil de toxicidad. Asimismo, un nuevo ITK de segunda generación (Dacomitinib) ha entrado en escena, demostrando asimismo un beneficio en términos de SLP frente a Gefitinib, aunque en este caso con una considerable mayor tasa de efectos adversos (12). Ante la ausencia de datos de supervivencia global de los estudios de Osimertinib, así como de los mecanismos de resistencia tras el tratamiento de primera línea con Daco-

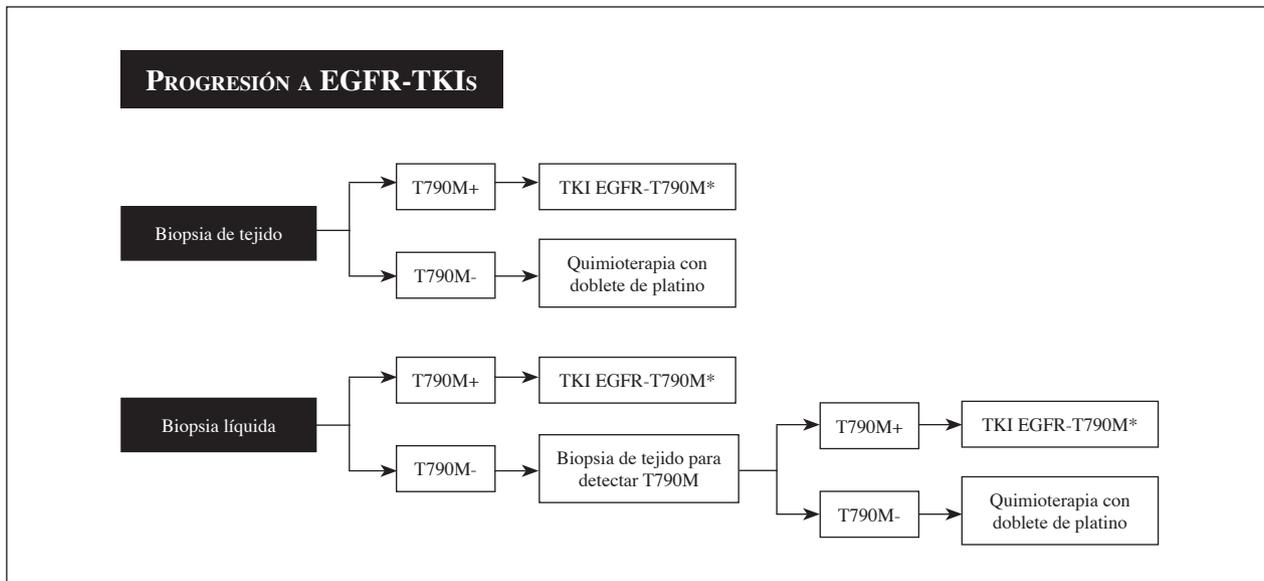


Fig. 1. Protocolo diagnóstico y/o terapéutico de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico EGFR mutado en progresión tras primera línea de ITK de EGFR (10).

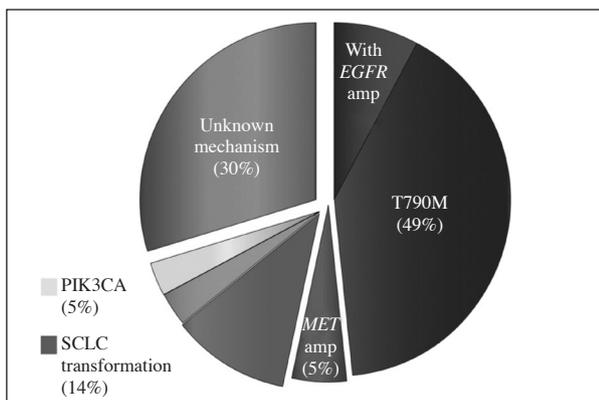


Fig. 2. Mecanismos de resistencia tras ITK de EGFR de primera y segunda generación.

mitinib y Erlotinib más Bevacizumab, el dilema es el uso de la secuencia de tratamiento de ITK de EGFR de primera o segunda generación seguido de Osimertinib a la progresión en pacientes T790M positivos (más del 90% de pacientes vivos a los 3 años del inicio del tratamiento) (13) vs. osimertinib como terapia inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Esteban E, Majem M, Martínez Aguillo M, et al. Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features: The Spanish REASON study. *Cancer Epidemiol* 2015;39:291-7.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
- Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous NSCLC harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1236-44.
- Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2013; 79: 33-9.
- Mok TS, Wu YL, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
- Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive NSCLC after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16: 990-8.
- Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line Erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with EGFR mutation-positive NSCLC: the ASPIRATION study. *JAMA Oncol* 2016; 2(3): 305-12.
- García Campelo R, Lázaro-Quintela M, Cobo M, et al. Manejo clínico y terapéutico del paciente con cáncer de pulmón EGFR-mutado tras progresar a TKI. Documento de consenso del GECP y de la SEOM. Marzo 2017.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2017;18.
- Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive NSCLC (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-66.
- Corral J, Park K, Yang JC, et al. Afatinib vs gefitinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC: Updated OS data from the phase IIb trial Lux-Lung 7. *Ann Oncol* 2017;28(2):28-51.

Tratamiento dirigido en el cáncer de pulmón microcítico: el papel de los marcadores

DOLORES ISLA

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

El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) representa entre un 10 y 15% de todos los cánceres de pulmón, estrechamente relacionado con el consumo de tabaco, con una incidencia que está disminuyendo en relación con la disminución de dicho hábito. Se caracteriza por su rápido crecimiento, capacidad elevada de metastatizar, y por su sensibilidad inicial a la quimioterapia y radioterapia pero seguida de una también rápida aparición de resistencias. Su pronóstico es adverso con una supervivencia a 5 años de solo el 5-7%. Son pocos los avances conseguidos en las tres últimas décadas, los cuales fundamentalmente proceden de mejoras en la radioterapia.

El CMP presenta un nº elevado de alteraciones genéticas, una alta carga mutacional, y son importantes los recientes progresos realizados en el área de la biología molecular en este tumor y en la identificación de dianas terapéuticas.

Hemos conocido datos preclínicos definiendo el factor de transcripción NFIB como un posible *driver* de metástasis investigándose candidatos terapéuticos que actúen sobre esta diana. MYC es otra diana que está siendo estudiada con fármacos como inhibidores de aurora quinasa A y B. También los procesos epigenéticos como la metilación y la acetilación de histonas están siendo considerados como dianas para el uso de inhibidores. La diana *EZH2* es una reguladora de cromatina implicada en la aparición de resistencias adquiridas y que se estudia actuar sobre ella para mejorar la actividad de la quimioterapia. Los inhibidores de la reparación del ADN como los de *PARP* son fármacos en estudio en CMP con datos sobre la expresión de *SLFN11* como marcador. Los inhibidores de la tirosina quinasa *WEE1* implicada en el ciclo celular en combinación con agentes que producen daño en ADN están consiguiendo resultados de interés en tumores deficientes de TP53. Y los inhibidores de *FGFR* como ponatinib y lucatinib se están también investigando en esta neoplasia.

La vía de inhibición de *NOTCH* se ha implicado en el desarrollo de precursores neuroendocrinos, en la oncogénesis del CMP. El ligando inhibitorio de *NOTCH* DLL3 está marcadamente sobreexpresado y expresado aberrantemente en tumores neuroendocrinos de alto grado, incluyendo CMP. Rovalpituzumab tesirina (Rova-T) es un nuevo anticuerpo conjugado con un fármaco con especificidad para DLL3, que ha demostrado actividad antitumoral, implicándose la expresión de DLL3 como un biomarcador predictivo de eficacia de este agente. En 2016 se conocieron los resultados de un estudio fase I de 74 pacientes con CMP metastásico recurrente y 8 pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón. Las toxicidades limitantes de dosis fueron trombopenia, hepatotoxicidad y derrame en serosas. Se objetivó actividad clínica sobre todo para niveles altos de expresión de DLL3 (38%) con una supervivencia a un año del 32%. El estudio fase II TRINITY ya se ha cerrado y se encuentran en marcha otros estudios en pacientes pretratados y en primera línea (Ensayo MERU).

En cuanto a la inmunoterapia, se están llevando a cabo ensayos clínicos en CMP con inhibidores de los controles inmunes anti-PD1 y PDL1 y anti-CTLA4, el 1º de los cuales es un estudio fase I-II (CHECKMATE 032) que se realiza con nivolumab con o sin ipilimumab en CMP pretratado, con mayor toxicidad para la combinación pero también mayor eficacia. Respecto al biomarcador PD-L1, su expresión es menos frecuente en CMP respecto de carcinoma no microcítico de pulmón con una no clara correlación con el beneficio clínico. La carga mutacional tumoral podría tener un papel en este tumor. Otros inhibidores de los controles inmunes se están ensayando en pacientes pretratados, y también en 1ª línea hay diferentes estudios en marcha (Ensayos CASPIAN, CHECKMATE 451, IMPOWER 133, KEYNOTE 604...). Otro avance en inmunoterapia es la inhibición de CD47 que induce a la estimulación de macrófagos contra células de CMP.

El CMP es una enfermedad letal a pesar de los recientes avances en definir nuevas dianas y estrategias terapéuticas. La investigación focalizada en aspectos críticos de la biología de este tumor está generando modelos preclínicos de enfermedad para luego desarrollar ensayos clínicos que puedan conducir a avances en el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (Checkmate 032): a multicentre, open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-95.
2. Antonia S, Callahan M, Awad M, et al. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 032. 18th World Conference on Lung Cancer. October 15-18, 2017. Yokohama, Japan. Abstract OA 07.03a.
3. Bunn P, Minna J, Augustyn A, et al. Small cell lung cancer: can recent advances in biology and molecular biology be translated into improved outcomes? *J Thorac* 2016;11:453-74.
4. Denny, SK, Yang D, Chuang CH, et al. Nfib promotes metastasis through a widespread increase in chromatin accessibility. *Cell* 2016;166:328-42.
5. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53.
6. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, et al. PARP Inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:523-35.
7. Mollaoglu G, Gulthrie MR, Bohms S, et al. MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to aurora kinase inhibition. *Cancer Cell* 2017;31:270-85.
8. Rudin C, Giaccone G, Ismaila N. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol* 2015; 33:4106-11.
9. Rudin C, Pietanza M, Bauer T, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017;18:42-51.
10. Rudin C, Poirier JT. Small-cell lung cancer in 2016: Shining light on novel targets and therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:75-76.
11. Sabari FK, Lok BH, Laird JH, et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:549-61.
12. Semenova EA, Kwon MC, Monkhorst K, et al. Transcription factor NFIB is a driver of small cell lung cancer progression in mice and marks metastatic disease in patients. *Cell Res* 2016;16:631-43.
13. Weiskopt K, Jahchan NS, Schnorr PJ, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer. *J Clin Invest* 2016;126:2610-20.
14. Wu, N, Jia D, Ibrahim AH, et al. NFIB overexpression cooperates with Rb/p53 deletion to promote small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7:57514-24.

Secuencia óptima del tratamiento del CCRm. ¿Cuál es el papel del panitumumab?

M.^a JOSÉ SAFONT AGUILERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Valencia. Valencia

El cáncer colorrectal (CCR) continua siendo el tumor de mayor incidencia y la segunda causa de muerte por cáncer en España. El 25% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico y aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de CCR desarrollaran metástasis a lo largo de su evolución. Cuando la enfermedad metastásica no es resecable, el objetivo del tratamiento es paliativo. Sin embargo, el uso del tratamiento sistémico ha mejorado significativamente el pronóstico de estos pacientes con medianas de supervivencia global (SG) que superan actualmente los 30 meses (1-3).

El tratamiento del primera línea del CCR metastásico (CCRM) se basa en el uso de quimioterapia citotóxica (fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán) asociada con terapias dirigidas frente al receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) en pacientes RAS nativo (panitumumab o cetuximab) o al factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) (bevacizumab). Hasta la fecha se han realizado 3 ensayos randomizados que comparan bevacizumab frente a un anti-EGFR asociados a quimioterapia en primera línea de CCRM, de los que 2 de ellos han sido ya publicados. Son estudios con diferente población, diseño y objetivos por lo que los resultados no son comparables entre si. El estudio FIRE-3 no observa diferencias en tasa de respuestas (objetivo principal del estudio) ni en supervivencia libre de progresión (SLP) pero si en SG en la población KRAS nativo, siendo el beneficio mayor cuando se analiza la población RAS nativo con un HR para SG de 0.70 (1). El estudio PEAK, fase II randomizado, observa beneficio en SLP en la población RAS nativa con una mejoría en SG de mas de 12 meses que no alcanza la significación probablemente por el tamaño de la muestra final (2). Sin embargo los resultados mas recientes del estudio americano CALGB-80405 no observan diferencias significativas entre asociar cetuximab o bevacizumab a FOLFOX o FOLFIRI en SG ni en SLP. Tampoco en el análisis pos-

terior de la población RAS nativo (3). Dados los resultados contradictorios de los estudios mencionados, se han realizado meta-análisis de estos estudios que muestran tasas de respuesta y SG superiores con anti-EGFR en comparación con el tratamiento con anti-VEGF, sin diferencias en SLP (4,5).

Otro factor a tener en cuenta en la elección del tratamiento inicial del CCRM es la localización del tumor primario. De forma retrospectiva se han publicado recientemente el análisis de los estudios randomizados más representativos en este contexto. Se confirma el valor pronóstico negativo para los tumores localizados en el lado derecho respecto a los tumores originados en el colon izquierdo. También se observa una mayor eficacia significativa para los pacientes con tumores izquierdos RAS nativo tratados con anti-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 IEGFR presentan tasas de respuestas más elevadas (6,7).

Si bien de forma global los nuevos esquemas y combinaciones aumentan la supervivencia general, no existe un tratamiento estándar único y actualmente se individualiza el tratamiento en función de las características del paciente, del tumor y de los objetivos que se consideren prioritarios como pueden ser la conversión, el control de síntomas, la prolongación de la supervivencia global o la calidad de vida.

Un aspecto también sin resolver y de una gran importancia estratégica es determinar la secuencia óptima de su administración. Por un lado la importancia de la primera línea es vital dado que aunque pequeño existe un porcentaje variable según las series, que no reciben líneas posteriores de tratamiento. Por ello parece importante que pacientes con RAS nativo, principalmente en localizaciones favorables, no pierdan la posibilidad de recibir un tratamiento con anti-EGFR. Por otro lado, si el objetivo inicial del tratamiento es la

respuesta, de forma repetida en los ensayos con anti-EGFR se ha observado una tasa de respuesta mayor, más precoz (ETS) y profunda (DpR). Un reciente análisis exploratorio de los principales ensayos randomizados con panitumumab en primera línea de CCRM RAS nativo sugieren que el panitumumab está asociado con beneficios en ETS y DpR y que el logro de estos objetivos durante el tratamiento de primera línea está relacionado con una mayor SLP y SG (8). Finalmente tanto por resultados preclínicos como por análisis retrospectivos, existe cada vez más evidencia de que la administración previa de una clase u otra de anticuerpo monoclonal puede tener una influencia en la respuesta posterior al otro (9,10). La hipoxia es el efecto último del tratamiento antiangiogénico, y en líneas celulares de cáncer de colon KRAS nativo se observó un aumento marcado en la actividad de KRAS independiente de la expresión y fosforilación de EGFR. Además, se ha observado que la señal de KRAS activada por hipoxia induce un aumento en la expresión de la proteína VEGF que a su vez puede desencadenar la neoangiogénesis y contribuir a la supervivencia celular del cáncer de colon regulando mecanismos antiapoptóticos (11). Un pretratamiento con agentes inductores de la hipoxia como bevacizumab determinaría por lo tanto una activación de la señal RAS independiente de EGFR, lo que haría que las células fueran menos sensibles al posterior bloqueo de EGFR. La diferencia biológica de ambos grupos terapéuticos también parece apoyar al inicio de tratamiento con anti-EGFR: los agentes anti-EGFR están dirigidos frente a células cancerígenas y pueden verse afectados por la resistencia a fármacos evolutiva que se observa típicamente durante la progresión tumoral (inestabilidad genómica y selección clonal de células con mutaciones de resistencia acumulada). Por el contrario, los agentes anti-VEGF están dirigidos contra los procesos biológicos relacionados con el huésped, es decir, la neoangiogénesis, con menos susceptibilidad a la evolución intrínseca del cáncer como se ha observado en los distintos estudios con antiangiogénicos en segunda línea de CCRM. Estos conceptos deberían ser confirmados en estudios prospectivos randomizados.

Teniendo en cuenta todos estos argumentos cada vez parece que existe una evidencia más sólida para el uso de agentes anti-EGFR asociados a quimioterapia en primera línea de CCRM RAS nativo en pacientes subsidiarios de recibir dicho tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
2. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2240-7.
3. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of iri-notecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol* 2014;25(4). Abstract 501O.
4. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:11-20.
5. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14: 81-90.
6. JW Holch, I Ricard, S Stintzing DP Modest, V Heinemann. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98.
7. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, 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 randomised trials. *Ann Oncol* 2017; 28:1713-29.
8. Taieb J, Rivera F, Siena S, et al. Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017 Oct 28. DOI: 10.1007/s00432-017-2534-z.
9. Wainberg ZA, Drakaki A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:1205-20.
10. A. Zaniboni, V. Formica. The Best. First. Anti-EGFR before anti-VEGF, in the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: from bench to bedside. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78:233-44.
11. Derangerre V, Fumet JD, Boidot R, et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? *Oncotarget* 2016; 7:9309-21.

¿Impacta la lateralidad en la toma de decisiones en CCRm? Datos de panitumumab

JAVIER GALLEGO PLAZAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Elche. Elche, Alicante

El incremento en el conocimiento, unido al interés en la medicina personalizada, han provocado que el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ya no sea por más tiempo considerado una entidad única. La localización anatómica del tumor primario ha sido ampliamente utilizada en el análisis de subgrupos de pacientes, encontrándose diferencias relativas a la epidemiología, la patogenia, las características moleculares, así como en los resultados derivados del tratamiento.

El colon derecho, entendiendo como tal al que incluye desde colon ascendente hasta transversal, y el colon izquierdo, desde ángulo esplénico hasta recto, tienen orígenes embrionarios diferentes, características histopatológicas y funciones fisiológicas condicionadas por su localización, así como comportamientos inmunes y microbiota que están marcadas por su contenido intraluminal (1).

La proporción de incidencia del cáncer de colon izquierdo es superior a la del colon derecho. El cáncer de colon derecho, más frecuente en mujeres, suele presentar una sintomatología al diagnóstico más larvada, una mayor extensión de enfermedad, y unas características histopatológicas clásicamente asociadas a un peor pronóstico (2).

Por último, y en referencia a las características moleculares del cáncer de colon derecho e izquierdo, si bien encontramos patrones predominantes en una frente a otra localización, debemos considerar esta distribución de la expresión de marcadores moleculares más como cambios graduales a lo largo del colon, no exclusivos del lado derecho e izquierdo, y lejos de tener un carácter dicotómico marcado por la localización del CCR (3) (Fig.1).

La trascendencia en el pronóstico derivada de la localización del CCR ha sido demostrada a nivel de metanálisis de estudios. Este diferente pronóstico se justifica por diferencias que incluyen el entorno del órgano, la epidemiología, la forma de presentación, las características

genéticas y moleculares, así como las inmunes (4). Pero el motivo por el que la diferente localización del CCR ha despertado gran interés, más allá del conocimiento de la biología propia del colon derecho e izquierdo, es saber si tiene utilidad clínica como potencial guía en la toma de decisiones en el tratamiento de la enfermedad avanzada.

Panitumumab, anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que actúa frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tiene indicación aprobada en el tratamiento de pacientes con CCRm con RAS no mutado (RAS WT): en primera línea en combinación con FOLFIRI o FOLFIRI, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecan), y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan (5). La evaluación de su eficacia en el tratamiento de primera línea según la localización del tumor primario en el CCRm se deriva de análisis retrospectivos de pacientes con tumores RAS WT incluidos en los estudios PRIME y PEAK (Fig. 2; Tablas I y II). Estos análisis se encuentran limitados por su carácter exploratorio retrospectivo, sin control para desequilibrios potenciales entre los subgrupos de tratamiento, por la escasa representación de pacientes con tumores de localización primaria en colon derecho, y por la ausencia de datos relativos a biomarcadores más allá de RAS y BRAF. No obstante, asumidas estas limitaciones inherentes a la mayoría de los análisis realizados relativos al carácter predictivo de la localización del tumor primarios en CCRm, podemos establecer una serie de conclusiones (6):

- En los pacientes con CCRm RAS WT incluidos en los estudios PRIME y PEAK, los pacientes con tumor primario en colon derecho tienen un peor pronóstico que los de colon izquierdo, independientemente del tratamiento recibido.

<p>COLON DERECHO (28%) Origen en intestino medio</p> <p>Histología-Fisiología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absorción de nutrientes y agua - Fermentación de carbohidratos <p>Microbiota-Inmunidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad inmune - Ácidos grasos de cadena corta - Expresión neutra de mucina <p>Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas sutiles (anemia...) - Características: <ul style="list-style-type: none"> - TNM avanzado - Tumores grandes - Invasión vascular - Tipo mucinoso - Alto grado - Margen tumoral invasivo - Más frecuente en mujeres <p>Molecular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MSI, CIMP, BRAF MT frecuentes - KRAS MT, expresión EGFR - CMS1 - Vía serrada 		<p>COLON IZQUIERDO (72%) Origen en intestino posterior</p> <p>Histología-Fisiología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absorción de nutrientes y agua - Fermentación de proteínas - Almacenamiento de heces* - Células endocrinas* - Células caliciformes <p>Microbiota-Inmunidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunotolerancia - Metabolitos carcinógenos y mutagénicos - Predominancia de mucina ácida* - Pred. mucopolisacáridos neutros - Bacterias en mucosa <p>Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas más evidentes - Estadios menos avanzados al diagnóstico <p>Molecular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIN frecuente. KRAS MT, HER2 - Expresión EREG, TS*, VEGFR2*, ERCC1* - CMS2
--	--	--

Fig. 1. Diferencias en histología, fisiología, microbiota-inmunidad, formas de presentación, y características moleculares entre el colon derecho e izquierdo (1-4) (MSI: inestabilidad de microsatélites; CIMP: Inestabilidad epigenética o fenotipo metilador en islas CpG; MT: mutado; EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico; CMS: subtipo molecular de consenso; *Específico de cáncer de recto; CIN: inestabilidad cromosómica; EREG: epiregulina; TS: timidilato sintetasa; VEGFR: receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular; ERCC: proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada).

- En los pacientes con CCRm RAS WT y tumor primario en colon derecho, los datos disponibles son poco concluyentes respecto al carácter predictivo de la eficacia del tratamiento con panitumumab.
- En los pacientes con CCRm RAS WT y tumor primario en colon izquierdo, el tratamiento de primera línea con panitumumab + FOLFOX se asoció a mejores resultados (supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), respuesta (TR) y duración de la respuesta) que el tratamiento con FOLFOX +/- bevacizumab.

Estos resultados anteriormente comentados, relativos al análisis exclusivo de panitumumab asociado a FOLFOX en la primera línea de CCRm RAS WT, están en consonancia con los derivados del análisis conjunto de

los estudios CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, y 20050181 en pacientes con CCRm RAS WT. Este análisis conjunto se encuentra nuevamente limitado por su carácter retrospectivo, realizado en una subpoblación de pacientes incluidos en los estudios, y por la falta de contemplación de la posibilidad de una estrategia secuencial de tratamiento. Hechas estas consideraciones en aras de una prudente interpretación, el análisis conjunto de estudios permite refrendar el peor pronóstico de los tumores de localización en colon derecho en términos de SVG, SLP y TR; y el carácter predictivo de la localización, con un mayor efecto de la quimioterapia combinada con antiEGFR comparada a la quimioterapia combinada o no con bevacizumab, siendo este efecto aún mayor en pacientes con tumores de localización en colon izquierdo (7).

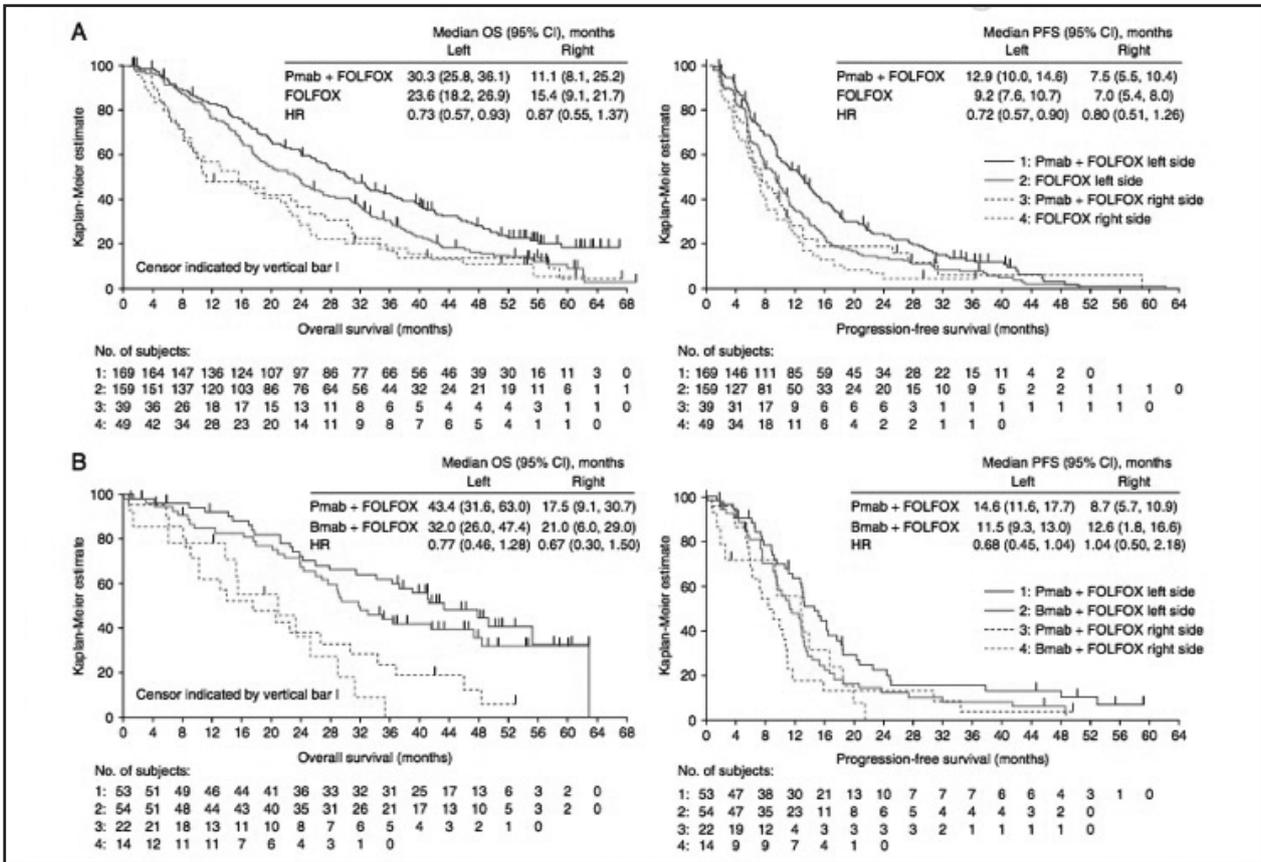


Fig. 2. Supervivencia global y supervivencia libre de progresión en población RAS no mutado en estudio PRIME (A), estudio PEAK (B) (Pmab: panitumumab; OS: supervivencia global; CI: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; PFS: supervivencia libre de progresión).

TABLE I
RESULTADOS DE EFICACIA EN LOS ESTUDIOS PRIME Y PEAK EN POBLACIÓN RAS NO MUTADO (6)

Study	Treatment	n patients		OS (m)		PFS (m)		RR (%)		DoR (m)	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
PRIME	PMAB+	169/168 ^a	39/	30.3	11.1	12.9	7.5	67.9	42.1	11.8	9.7
	FOLFOX		38 ^a	(25.8, 36.1)	(8.1, 25.2)	(10.0, 14.6)	(5.5, 10.4)			(9.6, 14.8)	(3.9, 13.3)
	FOLFOX	159/156 ^a	49/46 ^a	23.6	15.4	9.2	7.0	52.6	34.8	9.3	7.6
	Adjusted HR ^b			(18.2, 26.9)	(9.1, 21.7)	(7.6, 10.7)	(5.4, 8.0)			(7.7, 11.0)	(4.2, 9.4)
				0.73	0.87	0.72	0.80	1.91 ^c	1.36 ^c		
	P-value			(0.57, 0.93)	(0.55, 1.37)	(0.57, 0.90)	(0.51, 1.26)	(1.18, 3.07)	(0.51, 3.62)		
				0.0112	0.5398	0.0048	0.3286	-	-		
PEAK	Pmab+	53/	22/	43.4	17.5	14.6	8.7	64.2	63.6	16.1	8.7
	FOLFOX	53 ^a	22 ^a	(31.6, 63.0)	(9.1, 30.7)	(11.6, 17.7)	(5.7, 10.9)			(11.1, 20.9)	(3.7, 14.2)
	Bmab+	54/	14/	32.0	21.0	11.5	12.6	57.4	50.0	9.5	9.2
	FOLFOX	54 ^a	14 ^a	(26.0, 47.4)	(6.0, 29.0)	(9.3, 13.0)	(1.8, 16.6)			(7.9, 13.8)	(5.9, 16.6)
	Adjusted HR ^b			0.77	0.67	0.68	1.04	1.33 ^c	1.75 ^c		
	P-value			(0.46, 1.28)	(0.30, 1.50)	(0.45, 1.04)	(0.50, 2.18)	(0.57, 3.11)	(0.36, 8.39)		
				0.3125	0.3239	0.0732	0.9085	-	-		

^aNumber of patients assessable for response.

^bAdjusted treatment HR calculated from model with factors for BRAF status, prior adjuvant therapy and baseline ECOG. HR below 1 favors pmab arm (PRIME, PEAK).

^cOdds ratio for treatment difference in RR presented. An odds ratio > 1 favors the pmab arm (PRIME, PEAK).

Bmab: bevacizumab; DoR (m): duration of response in months; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; n: number; OS (m): overall survival in months; PFS (m): progression-free survival in months; Pmab: panitumumab; RR: response rate.

TABLE II
RESULTADOS DE EFICACIA EN LOS ESTUDIOS PRIME Y PEAK EN POBLACIÓN RAS Y BRAF NO MUTADO (6)

Study	Treatment	n patients		OS (m)		PFS (m)	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right
PRIME	PMAB+ FOLFOX	156	26	32.5 (27.5, 37.6)	22.5 (8.1, 30.8)	12.9 (10.0, 14.9)	8.9 (5.5, 11.3)
	FOLFOX	148	32	23.6 (18.2, 27.7)	21.5 (10.8, 26.0)	9.3 (7.7, 10.8)	7.3 (4.2, 11.1)
	Adjusted HR ^a			0.68 (0.52, 0.87)	0.97 (0.55, 1.74)	0.69 (0.54, 0.88)	0.75 (0.42, 1.33)
	P-value			0.0027	0.9295	0.0028	0.3260
PEAK	Pmab+ FOLFOX	52	13	43.4 (34.2, 63.0)	22.5 (8.4, 36.9)	14.6 (11.6, 18.1)	10.3 (6.1, 11.6)
	Bmab+ FOLFOX	53	13	32.0 (26.9, 48.5)	23.3 (6.0, 29.0)	11.5 (9.3, 13.0)	12.6 (1.8, 18.4)
	Adjusted HR ^b			0.76 (0.45, 1.27)	0.64 (0.26, 1.58)	0.65 (0.43, 1.00)	0.90 (0.39, 2.07)
	P-value			0.2945	0.3326	0.0514	0.8092

^aAdjusted treatment HR calculated from model with factors for region and baseline ECOG. HR below 1 favors the pmab arm (PRIME).

^bAdjusted treatment HR calculated from model with factors for prior adjuvant oxaliplatin therapy. HR below 1 favors the pmab arm (PEAK).

Bmab: bevacizumab; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; n: number; OS (m): overall survival in months; PFS (m): progression-free survival in months; Pmab: panitumumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li FY1, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10(3):219-29. DOI: 10.1631/jzus.B0820273.
2. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2016;6:29765. DOI: 10.1038/srep29765.
3. Guinney J1, Dienstmann R1,2, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350-6. DOI: 10.1038/nm.3967.
4. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):648-55. DOI:10.1007/s11605-015-3026-6.
5. Panitumumab Ficha Técnica. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
6. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx119
7. 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 randomised trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx175

Tratamiento administrado en 1ª línea. ¿Es un factor limitante a la hora de seleccionar el tratamiento de 2ª línea?

MERCEDES SALGADO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Orense. Orense

En pacientes afectos de cáncer colorrectal metastásico (CCRm) el tratamiento sistémico activo, tras presentar progresión al primer abordaje terapéutico instaurado, ofrece un beneficio significativo, en términos de supervivencia global, especialmente cuando el tratamiento quimioterápico se asocia a terapia biológica (1).

Además de las consideraciones necesarias para establecer la primera línea en CCRm, como son la definición de objetivos, las características y preferencias específicas de cada individuo y la extensión y caracterización mutacional (RAS/BRAF) de la enfermedad, cuando nos centramos en una situación de progresión existe un nuevo factor, decisivo, que marca la elección del tratamiento más adecuado y del que va a depender buena parte de la estrategia posterior: el esquema utilizado en la primera línea, del que se habrá confirmado ausencia de actividad (2).

Tras progresión a una quimioterapia inicial basada en oxaliplatino (FOLFOX o capecitabina/oxaliplatino) la segunda línea, si el paciente mantiene un estado general conservado, habrá de considerar combinaciones con irinotecan (FOLFIRI), o la secuencia inversa en caso de que la primera opción de tratamiento, en primera línea, se hubiese basado en irinotecan.

En ausencia de tratamiento biológico asociado Tournigand y cols. (3) establecieron en un estudio randomizado fase III, la eficacia similar de ambas secuencias. Sin embargo no se dispone, en la actualidad, de estudios de secuenciación cuando en la primera línea la quimioterapia se asocia a terapia biológica (Anti-EGFR o Anti-angiogénica).

A tenor de las indicaciones actuales de las terapias biológicas disponibles en segunda línea de CCRm, se hace necesario plantear, cuando planificamos una estrategia determinada en un paciente, que la primera elección del esquema quimioterápico puede comprometer la asociación de la terapia biológica que se administre a la

progresión, al condicionar la combinación de citostáticos de la secuencia.

Si consideramos la administración de Aflibercept (AF), proteína de fusión que recombina parte de los receptores humanos, 1 y 2, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la porción Fc de la IgG1 humana y que ejerce su función antiangiogénica mediante el bloqueo selectivo de las isoformas A y B del VEGF y del factor de crecimiento placentario (PlGF), es condición necesaria que exista progresión previa a una primera línea basada en oxaliplatino.

El ensayo fase III, multicéntrico, randomizado VELOUR (4) confirmó el beneficio de asociar AF, al esquema FOLFIRI, frente a añadir un placebo, en pacientes con CCRm, tras progresión a esquemas basados en oxaliplatino, y es este el estudio en el que asienta la indicación actual de este fármaco.

Este ensayo permitía la administración previa de terapia biológica, asociada quimioterapia basada en oxaliplatino, considerando el uso previo de Bevacizumab y el Performance Status (PS), en el momento de la inclusión, como factores pre-especificados de estratificación. Los pacientes presentaron progresión durante o tras tratamiento en primera línea de enfermedad metastásica, permitiendo también la inclusión de los que lo hicieron dentro de los 6 primeros meses tras completar un esquema complementario.

De forma significativa la adición de AF a FOLFIRI incrementó la supervivencia global (SG), objetivo primario del estudio, con una reducción del 18,3% del riesgo de muerte, además de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta (TR).

No se definió ninguna interacción significativa entre las características clínicas y demográficas basales, ni en los subgrupos especificados de estratificación para el análisis de SG, con un beneficio consistente a favor de FOLFIRI/AF, frente a la rama control, en todos ellos,

incluido en los que habían recibido Bevacizumab con anterioridad (5) (Tabla I).

Un segundo análisis en el que se excluyeron a los pacientes que habían progresado durante o en los 6 meses posteriores a un tratamiento complementario (9 de los 186 en la rama FOLFIRI/AF y 8 de 187 en la de placebo) perfiló un incremento en el beneficio obtenido en pacientes previamente tratados con combinaciones de oxaliplatino y antiangiogénico.

Respecto a placebo, combinar FOLFIRI/AF incrementó la tasa de toxicidad. Los efectos adversos (EA) grado 3/4 más frecuentes al asociar AF fueron la neutropenia, la diarrea y la hipertensión (6), sin embargo en una población ya tratada en primera línea con esquemas

basados en oxaliplatino, la tolerabilidad a dicha toxicidad se describe como aceptable, con una incidencia mayor en cuanto a aparición en los primeros ciclos y habitualmente no repetitiva.

La administración de la FOLFIRI/AF en los pacientes que habían sido previamente tratados con quimioterapia y Bevacizumab no incrementa la toxicidad respecto a la descrita en la población no tratada previamente con antiangiogénicos, manteniendo la actividad del esquema al analizar los resultados en los estudios realizados tras la aprobación de la indicación (6-9) (Tabla II).

Del estudio VELOUR no podemos extraer información en cuanto a eficacia y toxicidad de pacientes tratados e primera línea con terapia anti-EGFR. Proporcio-

TABLA I

DATOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO VELOUR (4,5) SEGÚN TRATAMIENTO O NO CON BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA

Objetivo	Subgrupo de paciente	FOLFIRI/placebo	FOLFIRI/aflibercept	HR (95% IC)
SG (m)	Población total (n 1226)	12,1	13,5	0,82 (0,71-0,94)
	Sin bevacizumab previo (n 853)	12,4	13,9	0,79 (0,69-0,93)
	Con bevacizumab previo (n 373)	11,7	12,5	0,86 (0,67-1,10)
SPL (m)	Población total (n 1226)	4,67	6,9	0,76 (0,66-0,87)
	Sin bevacizumab previo (n 853)	5,4	6,9	0,79 (0,68-0,93)
	Con bevacizumab previo (n 373)	3,9	6,7	0,66 (0,51-0,85)

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; n: número de pacientes; RR: razón de riesgo.

TABLA II

EFECTOS ADVERSOS GRADO 3/4 COMUNICADOS/PUBLICADOS PARA LA COMBINACIÓN FOLFIRI/AF SEGÚN EL USO DE BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA

Efectos adversos G 3/4 (%)	Rama FOLFIRI/AF (VELOUR) (4) n 611		4º análisis interino (ASQoP/AFEQT) (7) n 688	
	Con BV previo n 171	Sin BV previo n 440	Con BV previo n 343	Sin BV previo n 345
Proteinuria	1,8/0	3,4/0	2,3/0	2/0
Hipertensión	16,4/0	20/0,2	19,2/0	26,4/0
Astenia	14,6/0	10,9/0,6	9,9/0	5,2/0
Neutropenia	13,5/6,4	18/9,1	15,2/4,4	13/4,3
Mucositis	10,5/0	13,4/0,2	9,9/0,3	9/0
Diarrea	18,1/0,6	19,3/0,2	15,2/0	13/0
Infección	12,9/0,6	10,2/1,6	7/1,7	9/1,4

G: grado; AF: aflibercept; BV: bevacizumab; n: número de pacientes.

TABLA III

PORCENTAJE DE PACIENTE TRATADOS PREVIAMENTE CON TERAPIA BIOLÓGICA, EN ASOCIACIÓN A QT, EN DIFERENTES ESTUDIOS QUE EVALÚAN FOLFIRI/ AFLIBERCEPT EN SEGUNDA LÍNEA

<i>Estudio</i>	<i>Tratados con bevacizumab</i>	<i>Tratados con anti-EGFR</i>
VELOUR (4)	30,4%	---
As QoP / AFEQT (7)	54,6%	11%
NPP español (8, 9)	60%	22%
QoLiTRAP (10)	50%	11%
GiTuD (11)	52%	11%

nalmente esta estrategia inicial está menos representada en la población tratada en segunda línea con FOLFIRI/AF, tanto en las publicaciones como en presentaciones a congresos, sin embargo, no se percibe que exista un detrimento en la eficacia de la segunda línea con AF, tras la administración de cetuximab o panitumumab en la primera (8,10,11) (Tabla III).

Tampoco el estado mutacional de RAS se ha correlacionado con un diferente patrón de actividad del esquema FOLFIR/AF (10,11). El único factor limitante del tratamiento administrado en primera línea en pacientes con CCRm al plantear una segunda línea con AF es el uso previo de FOLFIRI, ya que la indicación exige progresión previa a combinaciones basadas en oxaliplatino y el incremento significativo de todos los parámetros de eficacia en segunda línea está refrendado con la asociación de AF/FOLFIRI frente a FOLFIRI/placebo.

Ni el estado mutacional de RAS ni la administración de terapia biológica asociada a quimioterapia en primera línea (bevacizumab o anti_EGFR) se ha correlacionado con un patrón diferente de actividad ni del patrón de la toxicidad previamente definida con este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simone M, Zora B, Marta R i. F, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(1):3-6.
2. 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.
3. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
4. Van Cutsem E, Taberero 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.
5. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50(2):320-31.
6. Ruff P, Ferry DR, Lakomy R, et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *Eur J Cancer* 2015;51(1):18-26.
7. Frassinetti L, Di Bartolomeo M, Heinemann V, Thomas AL, Taieb J LG et al. Aflibercept + FOLFIRI for treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin failure: 4th interim safety data from the global Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program (ASQoP/AFEQT studies). *Oncol Res Treat* 2014;37:106-7.
8. Feliu J, Díez de Corcuera I, Manzano JL, et al. Effectiveness and safety of aflibercept for metastatic colorectal cancer: retrospective review within an early access program in Spain. *Clin Transl Oncol* 2017;19(4):498-507.
9. Salgado Fernández M, Pérez Hoyos MT, Díaz de Corcuera I, Vidal Arbués A, García de la Torre M. Aflibercept for metastatic colorectal cancer: safety data from the Spanish named patient program. *Expert Opin Drug Saf* 2015:1-9.
10. Moos R, Derigs G, Scholten F, Thaler J, Losem C KH et al. Quality-of-life in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept and FOLFIRI – Interim results of the non-intervention study. *Ann Oncol* 2017;28(5):v158-v208.
11. Fernández Montes A, Martínez Lago N, Covela Rúa M, De la Cámara Gómez J, Méndez Méndez JC, González Villarroel P. P-165 Efficacy and toxicity of FOLFIRI / aflibercept in second line colorectal cancer in real life population, retrospective study. Does first line matter? *Ann Oncol* 2016;27(2):ii49.1-ii49.

Biomarcadores. ¿De qué manera condicionan el uso de biológicos en segunda línea?

ENCARNACIÓN GONZÁLEZ-FLORES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

El tratamiento oncológico activo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCCR) debe ser considerado desde su inicio, con una estrategia definida, estableciendo el planteamiento terapéutico inicial en función de los objetivos que nos planteemos alcanzar, de las características de la enfermedad y las preferencias del paciente. En ausencia de contraindicaciones, la combinación de quimioterapia (QT) y terapia dirigida anti-EGFR (en RAS nativo) o antiangiogénica, representa el estándar de tratamiento en el primer abordaje del paciente con mCCR.

Tres fármacos antiangiogénicos han demostrado beneficio, en estudios fase III, en el tratamiento de segunda línea de CCRm: bevacizumab, aflibercept y ramucirumab con mecanismos de acción diferente, similar resultado de eficacia y algunas diferencias en el perfil de toxicidad.

En cuanto al *mecanismo de acción*, bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal que específicamente se dirige a lo que se cree es el mediador más importante de la angiogénesis tumoral, VEGF-A. Se cree que la inhibición de la interacción VEGF-A con su receptor celular, el receptor 2 de VEGF (VEGFR2) causa tanto una inhibición de la vascularización tumoral como una “normalización” de la vascularización tumoral. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante soluble, constituida por porciones del dominio extracelular de los receptores del VEGF 1 y 2 unido con la fracción fija de una IgG1 humana. Esta composición permite que se una a todas las isoformas de VEGF-A así como VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (PIGF) con una mayor afinidad que sus receptores nativos. Por lo tanto, una razón detrás del diseño de aflibercept es que frente a la inhibición del eje VEGF-A / VEGFR2 con bevacizumab, pueden surgir mecanismos alternativos de adaptación de la angiogénesis, algunos de los cuales pueden estar mediados por VEGFR1 y por PIGF. El aumento de la expresión de

PIGF también se ha asociado con un mal pronóstico en la CRC, y se ha demostrado que los niveles de PIGF se incrementan con el tratamiento con bevacizumab justo antes de la aparición de la progresión en los pacientes con mCRC. Estos hallazgos plantean la posibilidad de un efecto contribuyente de PIGF al escape antiangiogénico, que podría implicar otros factores además del VEGF-A. La relevancia clínica potencial de estas diferencias no se ha determinado definitivamente. Se podría argumentar, sin embargo, que los pacientes que progresan en una terapia anterior de angiogénesis (en este caso bevacizumab) se beneficiarían de un agente con un mecanismo de acción diferente (en este caso aflibercept). Por último, ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre el dominio extracelular del receptor VEGFR-2.

En relación a la *eficacia*, bevacizumab ha demostrado beneficio en segunda línea en pacientes que no recibieron tratamiento dirigido en primera línea. El estudio aleatorizado fase III ECOG E3200 en pacientes que progresaron a un régimen de primera línea sin bevacizumab mostró que la adición de bevacizumab a FOLFOX de segunda línea mejoró modestamente la supervivencia. En el ensayo TML (ML18147), los pacientes con mCCR que progresaron a regímenes que contenían bevacizumab recibieron tratamiento de segunda línea consistente en un régimen de quimioterapia diferente con o sin bevacizumab. Este estudio cumplió con su objetivo primario: mejora moderada en la SG (11,2 meses frente a 9,8 meses, HR, 0,81, IC del 95%, 0,69-0,94, $p = 0,0062$). Se obtuvieron resultados similares en el ensayo BEBYP del grupo GONO. El estudio fase III VELOUR randomizó a 1226 pacientes con mCCR que progresaron después de un régimen que contenía oxaliplatino, a recibir FOLFIRI en combinación con aflibercept o placebo. El ensayo cumplió su objetivo primario con una pequeña mejoría en la SG (13,5 meses para FOLFIRI- aflibercept vs. 12,1 meses para FOLFIRI / placebo, HR 0,82; IC del 95%:

0,71-0,94; $P = 0,003$). Otros estudios realizados en práctica clínica confirman la eficacia de este fármaco en esta población de pacientes con mCCR.

En el estudio multicéntrico, fase III RAISE, 1072 pacientes con mCCR cuya enfermedad progresó en primera línea a Folfox+bevacizumab fueron aleatorizados a FOLFIRI con ramucirumab o placebo, el objetivo primario de SG en la población de ITT se cumplió: 13,3 meses y 11,7 meses en los grupos de ramucirumab y placebo, respectivamente, con una HR de 0,84.

SELECCIÓN DE PACIENTES

La posible selección de pacientes que se pueden beneficiar más de algunos de estos tratamientos antiangiogénicos procede de análisis de subgrupos algunos de ellos preespecificados. Es importante señalar que existen diferencias entre los pacientes incluidos en estos estudios que habrá que tener en cuenta para la selección del tratamiento antiangiogénico en segunda línea en práctica clínica.

En cuanto al papel de los biomarcadores para la selección del tratamiento antiangiogénico ha sido hasta el momento actual decepcionante, en tanto que no disponemos de ningún biomarcador predictivo de respuesta.

El papel de las mutaciones de Kras ha sido estudiado en los tres estudios fase III de segunda línea con resultados negativos en cuanto a su posible papel predictivo. En el estudio ML18147, de 820 pacientes, 616 (75%) tenían datos de KRAS; 316 (51%) tenían tumores KRAS WT y 300 (49%) tenían tumores KRAS mutados. La mediana de SLP fue de 6,4 meses para bevacizumab más QT y de 4,5 meses para la QT [$P < 0,0001$; HR = 0,61; IC del 95%: 0,49-0,77] para KRAS de tipo salvaje y 5,5 y 4,1 meses, respectivamente ($p = 0,0027$; HR = 0,70; IC del 95%: 0,56-0,89) para KRAS mutado. La mediana de SG fue de 15,4 y 11,1 meses, respectivamente ($p = 0,0052$; HR = 0,69; IC del 95%: 0,53-0,90) para KRAS de tipo salvaje y 10,4 frente a 10,0 meses, respectivamente ($p = 0,4969$; HR = 0,92; IC del 95%: 0,71-1,18) para KRAS mutado. En ambos análisis, no se observó interacción de tratamiento con el estado de KRAS (PFS, $P = 0,4436$, OS, $P = 0,1266$). Los autores concluyen que Bevacizumab en segunda línea representa una opción para los pacientes con mCRC tratados con bevacizumab más QT de primera línea estándar, independientemente del estado de KRAS. Resultados similares se obtuvieron en el estudio RAISE, resultando el test de interacción no significativo en relación al estatus mutacional del exón 2 de Kras y la eficacia del tratamiento antiangiogénico.

Sin embargo, los únicos datos que disponemos de eficacia de antiangiogénicos de segunda línea en relación al estatus de Ras extendido proceden del estu-

dio Velour con aflibercept. Se realizó un estudio de seguimiento (NCT01754272) para adquirir muestras tumorales para análisis de biomarcadores y evaluar la eficacia según los subgrupos de CCR bien definidos por RAS, el estado de BRAF y la correlación con la localización del tumor primario. Se tomaron muestras de tejidos para 666 pacientes de 1226 pacientes de la población ITT. Las muestras se analizaron usando NGS que se dirige a los genes RAS y BRAF extendidos. Se obtuvieron muestras adecuadas de 482 pacientes. El efecto del tratamiento en SG en la población del estudio translacional ($n=482$) es *significativo* (HR=0.80 (CI 0.65-0.99), $p= 0.043$) y *similar* a la de la población ITT (HR=0.82 (CI 0.71-0.93), $p= 0.0031$). El % de población pre-tratada con bevacizumab y las características demográficas son similares excepto en algunas muestras de América. No existen diferencias estadísticas en el efecto del tratamiento con aflibercept en KRAS WT y Mutado (test de interacción negativo, $P=0,38$), (SG: 14,9 vs. 12,6 meses HR: 0,74 vs. 0,90 a favor de la población kras WT). En el estudio de extensión de RAS, 218 pacientes resultaron RAS wt vs. 264 con alguna mutación de RAS (KRAS o NRAS). Aflibercept resultó eficaz independientemente del estado mutacional de RAS (test de interacción negativo) ($p = 0,13$). El beneficio en SG fue de 16 meses para la población Ras WT y de 12,6 meses para los pacientes con alguna mutación de RAS (HR 0,70 vs. 0,93). La lateralidad se extrajo de los informes patológicos disponibles y no afectó la eficacia (HR: 0,83 (0,63-1,1) para la izquierda y HR: 0,83 (0,54-1,3) para la derecha. Los autores concluyen que ninguno de los resultados del subgrupo de mutaciones muestra una interacción significativa, aunque las proporciones de HR del tratamiento favorecen los tipos RAS salvajes.

El estudio VELOUR es el primer estudio randomizado en segunda línea con un antiangiogénico que muestra una interacción entre el fármaco y BRAF. Se analizaron un total de 36 pacientes con mutaciones de Braf. Aflibercept demostró eficacia frente a Qt exclusiva en esta población en SG (10,3 vs. 5,5 meses), SLP (5,5 vs. 2,2 meses) y Tasa de respuestas (30% para brazo de Aflibercept en esta población de mal pronóstico). Los resultados sugieren que aflibercept puede tener un efecto beneficioso en pacientes BRAF Mutados. El número de BRAF mutados tratados con aflibercept es pequeño ($n=16$) y estos resultados necesitan ser validados.

En el estudio Velour se ha realizado también un estudio translacional en plasma: llevado a cabo con las muestras disponibles recogidas durante el transcurso del estudio VELOUR de las que se obtuvo aprobación por parte de los CEICs para hacer el análisis. La población de biomarcadores comprendió muestras recogidas de 553 pacientes (aflibercept, $n = 288$; placebo, $n = 265$), incluidos 169 pacientes que habían recibido

bevacizumab previo. De los 98 biomarcadores, 30 se descartaron y se conservaron 68 biomarcadores para los análisis. Las tasas medias de SG, SLP y respuesta fueron comparables entre las dos poblaciones. Nueve biomarcadores implicados en la angiogénesis o resistencia a bevacizumab se correlacionaron con la terapia previa con Bevacizumab, siendo esta correlación la más significativa para PIGF y VEGF-A. El nivel de expresión de varios biomarcadores está alterado en pacientes que han fracasado recientemente al tratamiento con bevacizumab: las expresiones elevadas de VEGF-A, PIGF, componente amiloide sérico y proteína C-reactiva, observadas en este análisis, se han relacionado previamente con la resistencia adquirida a la terapia anti-VEGF en la literatura. Los cambios en los niveles de expresión de otros biomarcadores identificados aquí (T-cadherina, VEGF y proteína de unión a vitamina D) se asocian con un mal pronóstico. De los biomarcadores evaluados en este análisis, los niveles elevados de VEGF-A y PIGF fueron los más significativos, lo que sugiere que estas moléculas pueden ser la base de la adquisición de resistencia a bevacizumab. Aflibercept se dirige tanto a PIGF como a VEGF, apoyando su uso como una opción de tratamiento de segunda línea dada la expresión elevada de estos marcadores después de la terapia con Bevacizumab. La mejora en los resultados clínicos con aflibercept + FOLFIRI (frente a placebo + FOLFIRI) en pacientes pretratados con bevacizumab en VELOUR demuestra además que aflibercept permanece activo a pesar de la presencia de resistencia angiogénica inducida por bevacizumab.

A pesar del interés de los resultados previamente comentados debemos de seguir en la lucha de la búsqueda de biomacadores para le selección de pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos tanto en primera como en segunda línea de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Hofheinz RD, Ronellenfitch U, Kubicka S, et al. Treatment with antiangiogenic drugs in multiple lines in patients with metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:9189483
2. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58-62
3. Chu QS. Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting 17. tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:263-71
4. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010;28:453-9
5. 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;25:1539- 1544.
6. Bennouna 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;14:29-37.
7. 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;30:3499-506.
8. 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 a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508
9. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342-9.
10. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *ASCO 2017 Abstract 3538*.
11. Van Cutsem E, et al. Impact of prior bevacizumab treatment on VEGF-A and PLGF levels and patient outcomes. *WCGIC 2017*.

Individualización del riesgo de trombosis. ¿Cuándo informar al paciente?

ANDRÉS J. MUÑOZ MARTÍN, GABRIELA TORRES PÉREZ-SOLERO, CARMEN SANDOVAL

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

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente y prevenible asociada a un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer que supone un verdadero reto para el oncólogo médico. En las últimas décadas se ha observado un aumento notable de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad y actualmente es un problema clínico muy común en la práctica clínica diaria. La incidencia de la ETV puede ser muy elevada, por ejemplo en cáncer de páncreas diversos grupos, incluyendo datos procedentes de nuestro medio, han demostrado una incidencia de ETV superior al 30% (1-4).

La creciente importancia de esta complicación ha determinado que por primera vez se recomiende en la última guía de la *American Society of Medical Oncology (ASCO)* (5) la valoración del riesgo de ETV no sólo al inicio del tratamiento con quimioterapia sino también de forma periódica durante la evolución del cáncer (nivel de recomendación fuerte). También se ha recomendado que el oncólogo eduque al paciente con cáncer especialmente en las situaciones de alto riesgo como son la cirugía oncológica, hospitalización o mientras recibe tratamiento sistémico antitumoral.

TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La tromboprofilaxis farmacológica, basada fundamentalmente en el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), se ha demostrado una estrategia altamente eficaz en el paciente oncológico. Clásicamente se han establecido dos escenarios de tromboprofilaxis: paciente oncológico sometido a cirugía y paciente oncológico ingresado por una complicación médica aguda. En los últimos 9 años se ha establecido una tercera indicación

de tromboprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario (6), aunque por el momento con una implementación limitada en el campo de la oncología médica. Diversos estudios y metaanálisis han demostrado la seguridad y eficacia de la tromboprofilaxis en paciente que recibe quimioterapia en un ámbito extrahospitalario, con reducción del riesgo de trombosis superior al 50% (riesgo relativo [RR] 0,46; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,32-0,67) sin incrementar de forma significativa el riesgo de sangrado mayor (RR 1,28; IC95% 0,84-1,95) (7). En los tumores de mayor riesgo, como son los tumores de pulmón y páncreas, esta reducción es aún mayor alcanzando un RR 0,42 (IC95% 0,25-0,71) y RR 0,31 (IC95% 0,18-0,55) respectivamente. Varios motivos han limitado la generalización de esta tromboprofilaxis entre los que destacan: ausencia de beneficio en supervivencia global, elevado número de pacientes a tratar (NNT) para evitar un evento en población oncológica general y muy bajo riesgo de desarrollar ETV en población no seleccionada.

MODELOS PREDICTIVOS

Por el momento el único modelo predictivo de riesgo de ETV validado interna y externamente es el modelo de Khorana (8). Este modelo es un modelo clínico muy sencillo que se obtiene de forma inmediata. Analiza los niveles de leucocitos y plaquetas pre-quimioterapia, anemia y uso de factores estimulantes de las eritropoyesis, índice de masa corporal y tipo de tumor. Inicialmente fue desarrollado y validado en pacientes ambulatorios y recientemente ha sido validado en el paciente con cáncer ingresado (9). En los últimos 3-5 años se ha demostrado en múltiples estudios y en diferentes tumores que este modelo no debe ser la única herramienta para seleccionar pacientes para recibir tromboprofilaxis farmacológica en

un medio extrahospitalario (10). Diferentes estudios han analizado la capacidad predictiva del modelo de Khorana y han obtenido un *area under the curve* (AUC) inferior a 0,60 (tumores germinales AUC 0,57 y neoplasias de alto riesgo de ETV AUC 0,57) (11,12).

En la última década se han desarrollado otros modelos predictivos como son el modelo de Viena-CATS, PROTECHT y CONKO, que por el momento no han sido validados. Recientemente se ha publicado un estudio que analiza y compara la capacidad de predicción de estos tres modelos y el score de Khorana (13). Este estudio concluye que todos los scores analizados, incluido el modelo de Khorana, tienen una capacidad de predicción del riesgo de ETV pobre y se necesita una mejora significativa en la capacidad de predicción antes de introducirlos en la práctica clínica habitual.

En el pasado congreso de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), que tuvo lugar en julio de 2017 en Berlín, se presentaron dos modelos predictivos innovadores.

El primer modelo presentado por la Dra. Pabinger del grupo de Viena únicamente emplea dos variables en la predicción del riesgo: dímero D y tipo de tumor (14). Este modelo tan sencillo mejora de forma significativa los resultados obtenidos por el score de Khorana y se consigue validar en una cohorte independiente. Por el momento este modelo está aún pendiente de ser publicado.

El segundo modelo incluye en la predicción del riesgo un perfil genómico de riesgo de ETV junto a variables clínicas clásicas (12). La ETV es una enfermedad multifactorial y compleja donde la suma de múltiples genes, cada uno de ellos con un efecto variable, interactuando con el ambiente, determinarán en cada individuo el grado de susceptibilidad a la trombosis. Cualquier trombosis es el resultado de la combinación de factores genéticos y ambientales. Se ha cuantificado que el componente genético de la susceptibilidad a padecer un evento tromboembólico venoso alcanza el 60% (15). De forma sistemática, hasta el momento, todos los scores han ignorado la base genética en la predicción del riesgo y este es el primer modelo predictivo que incluye el análisis de variables genómicas relacionadas con la ETV en paciente con cáncer. Este perfil genómico ha sido previamente validado en población no oncológica e incluye 12 polimorfismos localizados en 7 genes, todos relacionados con la cascada de la coagulación. Este modelo clínico-genómico formado por cinco variables mejora la predicción del riesgo de ETV de forma significativa respecto al score de Khorana (AUC 0,719 frente 0,569; $p < 0,001$). En el análisis multivariante se demuestra que el perfil genómico de riesgo se asocia de forma independiente con el riesgo de ETV (valor $p = 0,0022$) y es con el tipo de tumor y el estadio del cáncer una de las tres variables con más peso en la valoración del riesgo de ETV (Tabla I).

NUEVOS FACTORES DE RIESGO

Desde hace pocos años se ha prestado atención a variables moleculares del propio tumor que se podían relacionar con el riesgo de ETV. Una de las primeras alteraciones moleculares en ser relacionada con la ETV fueron las mutaciones en k-ras en cáncer colorrectal y cáncer de pulmón (16,17). La aparición de estas mutaciones se asocia a un incremento del riesgo de ETV, que en el caso del cáncer colorrectal se llega a duplicar. La traslocación de ALK en cáncer de pulmón se ha asociado al menos en tres trabajos diferentes con un incremento del riesgo de ETV. En todos los estudios comunicados se ha descrito una incidencia de ETV en los pacientes con tumores ALK+ superior al 25%. La serie más extensa a nivel mundial ha sido presentada por el Dr. Zugazagoitia del Hospital 12 de octubre de Madrid en el 18th *World Conference on Lung Cancer 2017*, en la que se han incluido 241 pacientes y se ha observado una incidencia de ETV del 30% (18). En esta serie de pacientes el desarrollo de trombosis se asoció con una menor mediana de supervivencia global (pacientes con trombosis 20 meses versus pacientes sin trombosis 36 meses; $p = 0,0035$).

En los gliomas se ha correlacionado de forma inversa la mutación en IDH con el riesgo de desarrollar ETV. Las mutaciones en IDH se asocian a una potente actividad antitrombótica y los pacientes que presentan estas mutaciones tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar trombosis (19). También se ha relacionado en estos tumores la expresión podoplanina con el riesgo de ETV, los pacientes que expresan podoplanina tienen un riesgo incrementado de trombosis. En el pasado *Congreso ISTH 2017* un interesante trabajo analiza estas dos variables de forma conjunta y describe que los pacientes con mutaciones en IDH-1-R132H no presentan expresión de podoplanina y tienen un riesgo muy bajo de padecer trombosis (20). La medición de estos dos biomarcadores podría ayudar a evaluar el riesgo de ETV y la necesidad de realizar trombofilaxis en pacientes con gliomas cerebrales.

CONCLUSIONES

- Se debe evaluar el riesgo de ETV en todos los pacientes con cáncer al inicio del tratamiento sistémico (quimioterapia, tratamiento biológico etc.) y de forma periódica durante la evolución del tumor.
- Es necesario educar al paciente con cáncer específicamente en la ETV al diagnóstico, y especialmente en las situaciones de mayor riesgo (ingreso hospitalario, cirugía y tratamiento farmacológico sistémico).
- La trombofilaxis farmacológica, fundamentalmente con HBPM, es una estrategia eficaz y segura en los pacientes con cáncer. Se está incorporando una tercera indicación de trom-

TABLA I
 MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN EL PACIENTE CON CÁNCER

<i>Modelo</i>	<i>Variable</i>
Score de Khorana	5 variables: tipo de tumor, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitosis previa al inicio de quimioterapia (leucocitos >11 x 10 ⁹ /L), trombocitosis previa al inicio de quimioterapia (plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L), índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m ²)
Modelo de Viena-CATS	7 variables: tipo de tumor, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitosis previa al inicio de quimioterapia (leucocitos >11 x 10 ⁹ /L), trombocitosis previa al inicio de quimioterapia (plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L), índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m ²), D-dímero (> 1.44 g/L), P-selectina soluble (> 53.1 g/L)
Score PROTECHT	6 variables: tipo de tumor, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitosis previa al inicio de quimioterapia (leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L), trombocitosis previa al inicio de quimioterapia (plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L), índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m ²), tratamiento con quimioterapia basada en platinos y/o gemcitabina
Score CONKO	6 variables: tipo de tumor, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitosis previa al inicio de quimioterapia (leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L), trombocitosis previa al inicio de quimioterapia (plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L), índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m ²), WHO performance status ≥ 2
Modelo COMPASS *Limitado a cáncer de mama, pulmón, colorrectal y ovario	8 variables: estadio, terapia con antraciclinas o terapia hormonal, tiempo desde el diagnóstico, catéter venoso central, cifra de plaquetas, presencia de factores de riesgo cardiovascular, hospitalización reciente por enfermedad médica aguda, historia personal previa de ETV
Modelo ONKO-VTE	8 variables: tipo de tumor, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitosis previa al inicio de quimioterapia (leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L), trombocitosis previa al inicio de quimioterapia (plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L), índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m ²), estadio (enfermedad metastásica), compresión tumoral vascular o linfática, historia personal previa de ETV
Modelo ONCOTHROMB-TiC Onco ISTH 2017	5 variables: score de riesgo genético (perfil genómico), tipo de tumor, estadio, índice de masa corporal (IMC > 25) y antecedentes familiares.
Modelo de Pabinger ISTH 2017	2 variables: tipo de tumor y D-dímero

boprofilaxis en el paciente con cáncer que recibe tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario.

- Se requieren nuevos modelos predictivos que permitan seleccionar pacientes candidatos a recibir tromboprofilaxis mientras reciben tratamiento oncológico activo sistémico en un medio ambulatorio.
- La inclusión de diferentes biomarcadores, como el D-dímero o los perfiles de riesgo genéticos, pueden mejorar la capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer.
- Los perfiles genéticos del tumor pueden ser un nuevo e importante factor de riesgo para la ETV en pacientes con cáncer, que se deberán tener en cuenta en la estimación del riesgo de ETV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011;106:371-8.
2. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012;118:3053-61.
3. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30:4261-4.
4. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2014;16:1079-90.
5. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and

- treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.
6. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e452-e466.
 7. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafer-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies - systematic review and meta-analysis.
 8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
 9. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol.* 2017;92(6):501-7.
 10. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, Kourelis TV, Wysokinska EM, Yang P. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14:1773-8.
 11. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, Jewett MA, Hamilton RJ, Sturgeon JF, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(6):582-7.
 12. Muñoz A, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez V et al. A new genetic risk score for predicting venous thromboembolism events in cancer patients receiving chemotherapy. OC32.4 (Oral Communication). International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Berlin 2017.
 13. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494-1501.
 14. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, N. Kraaijpoel N, Büller HR et al. Development and external validation of a risk assessment model for cancer-associated venous thromboembolism. OC21.1 (Oral Communication). International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Berlin 2017.
 15. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet* 2000;67:1452-9.
 16. Ades S, Kumar S, Alam M, Goodwin A, Weckstein D, Dugan M et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost.* 2015;13:998-1003.
 17. Corrales-Rodríguez L, Soulières D, Weng X, Tehfe M, Florescu M, Blais N et al. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: a case-control study.
 18. Zugazagoitia J, Biosca M, Grau JF, Olivera J, Bei L, Olmedo ME et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic events in patients with advanced ALK-rearranged NSCLCS. Oral Communication MA 07.03. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 18th World Conference on Lung Cancer. Yokohama (Japan), 15-18 October 2017.
 19. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol.* 2016;132:917-930.
 20. Riedl J, Nazari PMS, Preusser M, Posch F, Marosi C, Birner P, et al. Expression and IDH-1 mutation status in primary malignant brain tumors identifies patients at risk of venous thromboembolism. PB 2304. International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Berlin 2017.

El problema de la nutrición en Oncología

MARIA JOSÉ MOLINA-GARRIDO

Consulta de Cáncer en el Anciano. Sección de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

La desnutrición es un problema frecuente en los pacientes oncológicos. Este grupo poblacional presenta una prevalencia del 15-40% en el momento del diagnóstico del tumor, que asciende al 30-50% a lo largo del tratamiento, y llega a ser del 80-90% en los casos de enfermedad avanzada (1,2) (Fig. 1). Estos datos se reproducen a nivel nacional, donde su prevalencia es del 52-73%, según las series (3,4). En pacientes hospitalizados, también a nivel nacional (estudio PREDyCES), la prevalencia de la malnutrición en pacientes con cáncer es del 33% (5).

Las causas que explican que la malnutrición sea tan habitual en el paciente oncológico son múltiples y variadas (Fig. 2). De entre ellas conviene destacar las relacionadas directamente con el tumor, las relacionadas con el paciente y las secundarias al tratamiento oncológico. De hecho, al menos, son cuatro los mecanismos que influyen en la aparición de desnutrición en estos pacientes: un bajo aporte de energía y nutrientes, la alteración en la digestión o en la absorción de nutrientes, el aumento de las necesidades energéticas y la alteración del metabolismo de los alimentos (6).

Las repercusiones derivadas de la desnutrición en un paciente oncológico son variadas: la malnutrición interfiere con la calidad de vida de dicho individuo, con su situación funcional y con la eficacia del tratamiento (Fig. 3). Aunque normalmente, el estado nutricional empeora con la progresión tumoral y con la administración de quimioterapia, la malnutrición puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad, incluso al diagnóstico (7). Además, existe evidencia, cada vez más creciente, acerca de que la intervención nutricional precoz en individuos desnutridos permitirá mejorar su situación clínica (8). Por todos estos motivos, es preciso realizar la valoración nutricional del paciente con cáncer en el momento del diagnóstico y repetirla de forma periódica; de este modo, se podrá iniciar precozmente una intervención que per-

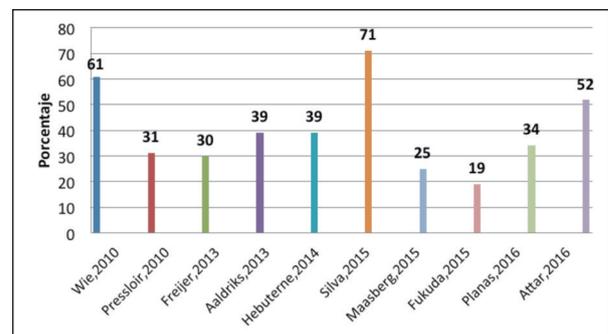


Fig. 1. Prevalencia de malnutrición en pacientes oncológicos.

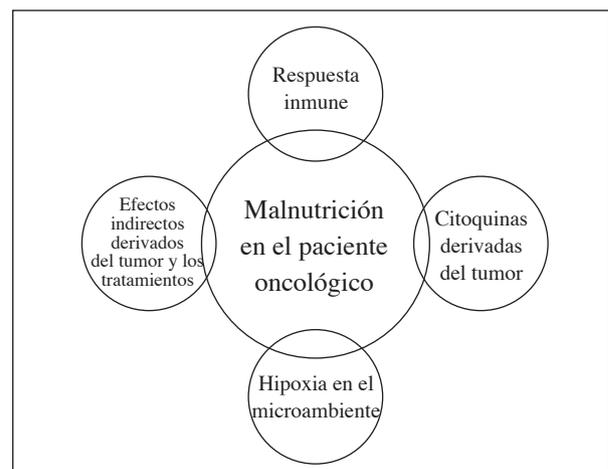


Fig. 2. Causas de malnutrición en el paciente oncológico.

mita restablecer el estado nutricional (9). Según datos recientes, la valoración del paciente puede llevarla a cabo un oncólogo, siempre y cuando haya sido adecuadamente preparado para ello (10).

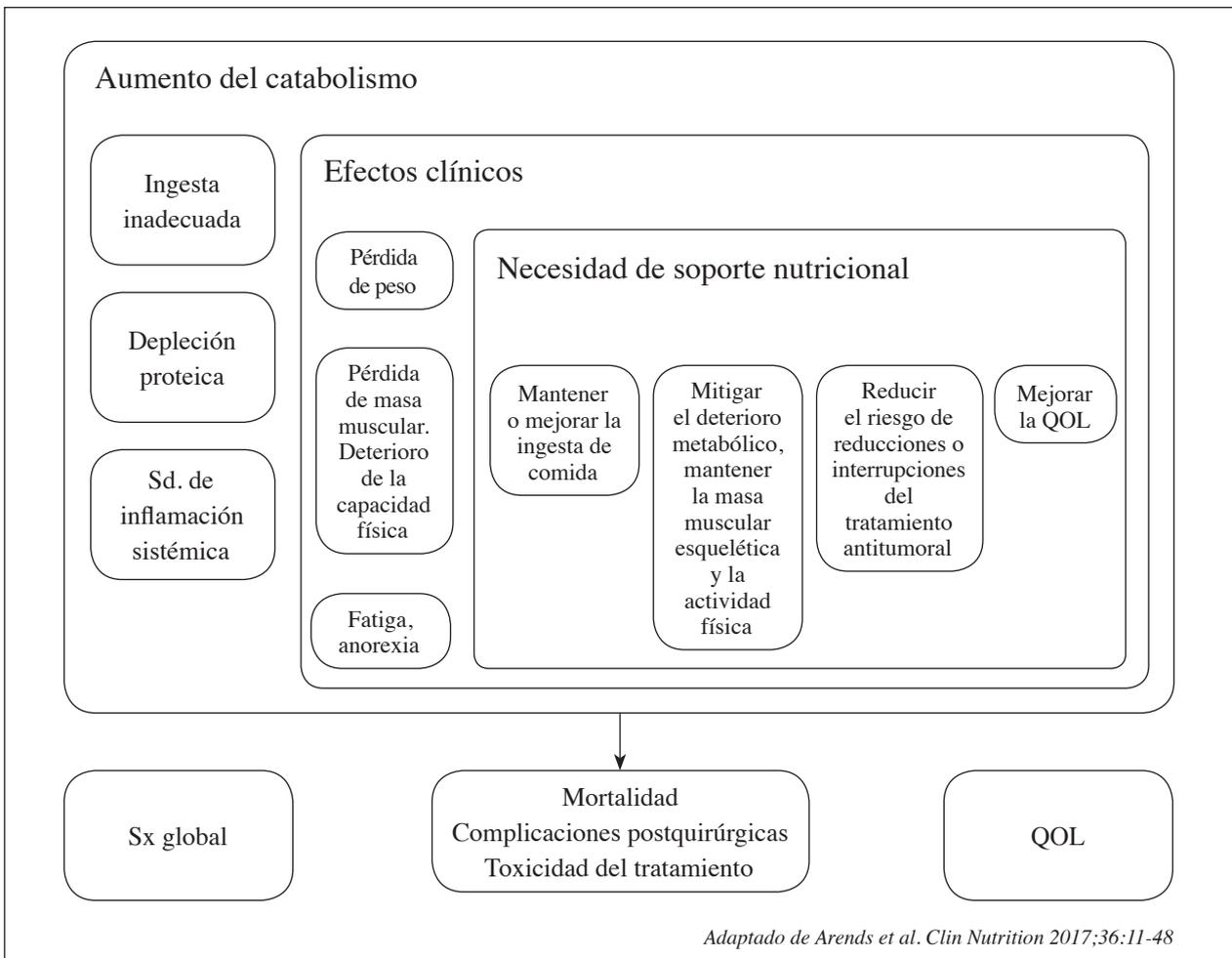


Fig. 3. Repercusiones de la malnutrición en el paciente oncológico (Sx: supervivencia; QOL: calidad de vida; Sd.: síndrome).

Sin embargo, existe una serie de problemas asociados a la nutrición en el paciente oncológico. En primer lugar, a pesar de los perjuicios inherentes a la malnutrición, la valoración nutricional se lleva a cabo solo en un bajo porcentaje de los pacientes con cáncer. Así, a nivel nacional, en el estudio NUPAC, solo el 54,3% de los pacientes que iban a recibir un tratamiento oncológico de alto riesgo nutricional fueron remitidos a una consulta de nutrición (el 30% de los que iban a recibir un tratamiento de riesgo bajo o moderado) (3). En un trabajo, también nacional y referente a pacientes hospitalizados, el denominado estudio PREDyCES, el 66,7% de los pacientes con riesgo nutricional no recibieron soporte nutricional durante la hospitalización. Este porcentaje aumentó al 73% en aquellos con más de 70 años de edad (5). Hay estudios que evidencian que incluso el propio paciente o su cuidador no prestan importancia a la malnutrición (11). En segundo lugar, otro problema es que no existe unanimidad acerca de cómo evaluar el estado nutricional en estos pacientes, ni acerca de cuál es el mejor parámetro o la mejor herramienta para determinarlo (12). En este sen-

tido, en la actualidad, ya se están considerando nuevas herramientas de evaluación. No en balde algunos estudios han evidenciado que otros parámetros, tales como el índice de masa muscular esquelética, y asociado a este, el concepto de *sarcopenia*, tienen mayor capacidad predictiva de supervivencia que el propio índice de masa corporal (13). Por este motivo, la bioimpedanciometría y la tomografía axial, técnicas que permiten determinar la masa muscular del individuo, pueden jugar un papel destacado en la identificación del paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición (14) y, poco a poco, se irán incorporando al bagaje de herramientas empleadas para conocer el estado nutricional de nuestros pacientes.

Junto a todo esto no se debe olvidar el papel creciente y futuro de la *inmunonutrición*: se postula que determinadas fórmulas que contienen nutrientes específicos a dosis suprafisiológicas combinados con micronutrientes, podrían modular la inflamación y la respuesta inmune en pacientes oncológicos (15). En el ámbito de la quimioterapia, aunque no hay una evidencia clara de la utilidad de la inmunonutrición, y no se puede recomendar

su uso de forma rutinaria (15), parece que las fórmulas enriquecidas en ácidos omega-3, aminoácidos y ácidos ribonucleicos, pueden modular la inflamación y la respuesta inmune, procesos que tantos estragos causan en el paciente con cáncer (16). Se trata, por tanto de un campo muy prometedor y en el que es preciso hacer más investigaciones.

Es de esperar que los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la malnutrición en estos pacientes, junto con una investigación creciente en este campo, permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, así como la tolerancia al tratamiento oncoespecífico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S; SCRINIO Working Group, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza G, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1919-28.
2. Mulasi U, Vock DM, Kuchnia AJ, Jha G, Fujioka N, Rudrapatna V, et al. Malnutrition Identified by the Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Criteria and Other Bedside Tools Is Highly Prevalent in a Sample of Individuals Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016. pii: 0148607116672264. [Epub ahead of print].
3. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24(5):801-14.
4. Arribas L, Hurtós L, Milà R, Fort E, Peiró I. Predict factors associated with malnutrition from patient generated subjective global assessment (PG-SGA) in head and neck cancer patients. *Nutr Hosp* 2013;28(1):155-63.
5. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer* 2016;24:429-35.
6. García Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006;21(S3):10-6.
7. Tong H, Isenring E, Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer* 2009;17(1):83-90.
8. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431-8.
9. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(5):1187-96.
10. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget* 2017;8(45):79884-96.
11. Gyan E, Raynard B, Durand JP, Lacau Saint Guily J, Gotry S, Movschin ML, et al. Malnutrition in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2017. Jan 1:148607116688881. DOI: 10.1177/0148607116688881. [Epub ahead of print].
12. Argiles J, Muscaritoli M. Unifying diagnostic criteria for cachexia: an urgent need. *Clin Nutr* 2017;36:910-1.
13. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, Lee K-H, Han S-W, Im S-A, et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. *Plos ONE* 2015;10(10):e0139749.
14. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Fernández Félix BM, Muñoz Sánchez MDM, Soriano Rodríguez MDC, Olaverri Hernández A, et al. Detection and evaluation of the role of sarcopenia in elderly patients with cancer treated with chemotherapy. *ONCO-SARCO project. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017;52(3):146-51.
15. Prieto I, Monrwmuino S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clin Nutr* 2017;36:1457-64.
16. Arens J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2016;6. Pii:S0261-5614(16)30181-9.

Avances en glioblastoma multiforme

CRISTÓBAL BELDA INIESTA

Fundación de Investigación HM Hospitales. Madrid

El glioblastoma multiforme es el tumor primario maligno más frecuente del ser humano con una incidencia de 3-4 casos cada 100.000 habitantes. Esta incidencia no ha variado significativamente en las últimas décadas una vez se realiza un ajuste por tecnología diagnóstica y, aunque los avances en el conocimiento de su biología han sido significativos, no ha existido un impacto significativo en su traslado hacia la práctica clínica. Este hecho ha provocado que el tratamiento estándar siga basándose en la combinación publicada en 2005: obtener la máxima cirugía posible con la máxima seguridad neurológica seguida de una combinación de radioterapia y temozolomida que, finalmente, se concluye con seis meses de tratamiento adyuvante con este mismo fármaco (1). Las diferentes actualizaciones a largo plazo de los resultados de aquel estudio arrojan un significativo HR de supervivencia global a los dos años de 0,6 con un 30% de supervivientes en ese punto. Así pues este régimen, o cualquier combinación, variación o permutación del mismo, con análisis de cohortes más o menos enriquecidas con factores pronósticos deberían enfrentarse a esos dos parámetros para poder considerarse algo más que un tratamiento sintomático (2).

El pronóstico y la capacidad de predecir el mismo a través de marcadores moleculares han sido recientemente incorporados en la nueva clasificación de la OMS sobre tumores cerebrales. Así, y más allá del reconocimiento de una serie variada de nuevas entidades clínico-patológicas, esta clasificación actualizada a 2016, obliga a incorporar el estado mutacional de IDH, independientemente de su isotipo, en la propia definición de cualquier Glioblastoma. Incluso la incapacidad de evaluación de este factor se incorpora en la propia nomenclatura propuesta por la OMS (3). De la misma manera, se incorpora la presencia de alteraciones en la secuencia en el promotor que regular la actividad de TERT, las mutaciones en PT53, en ATRX y PTEN así como la presencia de secuencias

duplicadas de EGFR. La combinación de estas variantes permitirá la implementación global de los conceptos publicados en 2016 por el grupo de Robert Jenkins, quizá algo más amables de incluir en la práctica clínica que los subtipos previamente empleados (4).

Pero si algo ha caracterizado cualquier avance en el tratamiento del glioblastoma en los últimos 20 años ha sido el fracaso continuado de todas las aproximaciones que habiendo sido eficaces en otros tumores extra-cra-neales, los ensayos clínicos no han conseguido alcanzar los objetivos de supervivencia planteados por los autores. El primero de estos fracasos fue el asociado al uso de bevacizumab en primera línea de tratamiento en combinación con el esquema multimodal anteriormente indicado. A pesar de algunas críticas sobre el impacto que el diseño de ambos ensayos había tenido sobre el resultado de los mismos o, incluso, la forma de evaluación e interpretación de los diferentes métodos de evaluación de la calidad de vida o de las imágenes de re-evaluación, la realidad fue que los distintos meta-análisis posteriores no permiten recomendar de forma generalizada su uso (5). Aun así, muchos neuro-oncólogos seguimos empleando diferentes formas de autorización administrativa para el uso autorizado de este fármaco con unos excelentes resultados clínicos sin que podamos recomendar su uso generalizado.

Por otro lado, el impresionante éxito de la re-inmunización sobre tumores sólidos extracra-neales no se ha traducido en resultados comparables en pacientes diagnosticados de gliomas de alto grado. Así, y a pesar de que la expresión de PD-1 en linfocitos T no obliga al traspaso de la BHE por parte de los anticuerpos y, a pesar de unos primeros resultados esperanzadores, la comparación entre nivolumab frente a bevacizumab no ha conseguido demostrar una eficacia regulatoriamente relevante (6) Más allá, este hecho en combinación con los resultados descorazonadores de “vacunas” frente a EGFRviii que

tuvo que ser suspendido tras cruzar el límite de futilidad durante un análisis interino hacen que sean necesarias nuevas estrategias (7).

Entre otras, las nuevas estrategias exploran el efecto de la conjugación de anticuerpos frente a dianas con fármacos citotóxicos. En este sentido, depatuxizumab ha completado las primeras fases de desarrollo con resultados clínicos interesantes tanto en primera como segunda línea (8) y, en los próximos meses veremos si esos estudios iniciales se transportan a datos más robustos que permitan su incorporación al arsenal terapéutico actual frente al glioblastoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stupp, Roger, et al. "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." *N Engl J Med* 352.10 (2005):987-96.
2. Stupp, Roger, et al. "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide vs. radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." *The Lancet Oncology* 2009;10(5):459-66.
3. Louis, David N, et al. "The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary." *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
4. Eckel-Passow, Jeanette E., et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015;372(26):2499-508.
5. Khasraw, Mustafa, et al. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *The Cochrane Library* 2014.
6. Filley, Anna C, Mario Henriquez, Mahua Dey. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 2017;8(53):91779.
7. Elsamadicy, Aladine A, et al. Prospect of rindopepimut in the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther* (2017);17(4):507-13.
8. Gan, Hui K, et al. "Safety, pharmacokinetics and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma." *Neuro Oncol* (2017).

Larga supervivencia en melanoma avanzado con anti-PD1

ALFONSO BERROCAL

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

La supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico con los tratamientos quimioterápicos convencionales ha sido tradicionalmente muy mala con unas medianas de generalmente inferiores a 10 meses y una tasa de supervivencia a 5 años del 10% (1). A mediados de los años 80 se observó que la inmunoterapia fue podía mejorar estos resultados. A pesar de tener una tasa de respuestas muy baja, entorno al 7%, la interleuquina-2 fue aprobada para el uso en pacientes con melanoma porque ese pequeño porcentaje de pacientes que respondía lo podía hacer durante un tiempo muy prolongado de más de 10 años (2). Ipilimumab fue el primer inhibidor de *checkpoint* capaz de demostrar eficacia en la supervivencia y mejorar estos resultados de forma que con este fármaco a la dosis de 3 mg/kg se alcanzaban unas supervivencias de un 20% a más de 5 años y la curva de supervivencia alcanzaba un *plateau* a partir del tercer años de seguimiento (3).

Los fármacos anti-PD1 han sido la *última* inmunoterapia evaluada en monoterapia en los pacientes con melanoma, y sus resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo son realmente extraordinarios. Con nivolumab e estudio con mayor seguimiento es el fase I Checkmate 003 que incluía una cohorte de 107 melanomas previamente tratados, a 5 años la supervivencia de estos pacientes era del 34% y parecía alcanzar un *plateau* a los 48 meses de seguimiento (4). Con pembrolizumab no disponemos aun de seguimiento tan prolongado pero a tres años están vivos el 41% de los pacientes con independencia del tratamiento previo y a cuatro años el 37.3%, lo que ha pensar que las curvas de supervivencia a 5 años van a ser muy similares (4). Los resultados de los estudios fase III de registro de ambos fármacos no tienen aún seguimiento suficiente, aunque los valores a dos años son algo superiores al tratarse de estudios realizados en pacientes sin ningún tratamiento previo.

Un dato muy importante asociado a la larga supervivencia es la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes del estudio Keynote 001 tenían previsto finalizar el tratamiento con pembrolizumab a los dos años si habían alcanzado una respuesta completa. Esto afectaba al 10% de los pacientes y la respuesta se mantuvo en el 97% de los pacientes (4). Este año se ha comunicado que los pacientes que recibían pembrolizumab en el ensayo Keynote 006 tenían previsto finalizar el tratamiento a los dos años con independencia de la respuesta obtenida y la respuesta fue mantenida en la mayoría de los casos incluso en los que presentaban enfermedad estable (5).

La supervivencia a largo plazo como hemos visto, se produce en aproximadamente la tercera parte de los pacientes tratados por lo que sería muy importante poder identificarlos con marcadores pronósticos. Se han identificado diferentes marcadores biológicos de respuesta al tratamiento con inmunoterapia, como la expresión de PD-L1, carga mutacional o de neoantígenos, estado mutacional de B-RAF o el grado de inflamación del tumor. Desgraciadamente estos marcadores no tienen aún el grado suficiente de estandarización o son aun demasiado complejos para haberse incorporado en la práctica clínica (6).

Desde el punto de vista clínico conseguir una respuesta objetiva parece importante de cara a ser un largo superviviente. Este año en ESMO se han presentado datos de supervivencia en función de respuesta con pembrolizumab en el ensayo Keynote 002 y las medianas de supervivencia han sido 41, 35.8, 7 y 4.2 meses para las respuestas completa, parcial estable y progresión respectivamente lo que se traslada a la larga supervivencia (7). Con nivolumab se han observado unos resultados similares y los pacientes que consiguen respuesta completa están libres de progresión a 3 años en un 88% y vivos en un 97% a tres años (8).

Los niveles de LDH son otro parámetro clínico que podemos tener en consideración para valorar las posi-

bilidades de ser un largo superviviente ya que estos se producen fundamentalmente en el grupo de pacientes con LDH normal y son excepcionales en el grupo de pacientes con LDH mayor de dos veces el límite superior de la normalidad donde debemos utilizar alternativas al tratamiento con anti PD-1 en monoterapia (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. McDermott D, Lebbé C, Hodi FS, Maio M, Weber JS, Wolchok JD, et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40(9):1056-64.
2. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6(1):S11-4.
3. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(3):181-91.
4. Mackiewicz J, Mackiewicz A. Programmed cell death 1 checkpoint inhibitors in the treatment of patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017;21(1):1-5.
5. Robert C, Long GV, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(15):9504.
6. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, et al. Predictive factors of response to immunotherapy-a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med* 2017;5(19):389.
7. Daud A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Analysis of response and survival in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-refractory melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-002. *Annals of Oncology* 2017;28(5):v428-v48.
8. Robert C, Larkin J, Ascierto P, Long G, JC. H, Schadendorf D, et al. Characterization of complete responses in patients with advanced melanoma who received the combination of nivolumab and ipilimumab, or nivolumab alone. *Annals of Oncology* 2017;28(5):v428-v48.

Últimos avances. La importancia de tener una mutación directora

ENRIQUE ESPINOSA

Servicio de Oncología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La terapia dirigida ha constituido uno de los grandes éxitos de la oncología. No solo ha contribuido a mejorar los resultados del tratamiento del cáncer, sino que ha modificado nuestra forma de entender y abordar estas enfermedades. En el caso particular del melanoma, los pacientes con enfermedad avanzada tienen ahora una expectativa de vida en torno a los dos años frente a los 6-9 meses de antes de la llegada de los nuevos fármacos. Aproximadamente un tercio de los enfermos se convierten en supervivientes a largo plazo, es decir, más allá de los tres años.

Los pacientes que acaban progresando con la terapia dirigida tienen tumores que desarrollan resistencia secundaria. Esta puede deberse a una reactivación de la vía de MAPK o a fenómenos independientes de dicha vía. Con frecuencia coexisten varios mecanismos de resistencia en el mismo paciente y algunos justifican también resistencia a la inmunoterapia.

Lo que en este momento se plantea es cómo seguir mejorando, siendo la terapia de combinación de fármacos la estrategia más estudiada. Hay en marcha ensayos que combinan terapias dirigidas con inmunoterapia y, por otra parte, ensayos que combinan distintas inmunoterapias entre sí. En el primer grupo –centrado en la enfermedad con mutación BRAF– se está investigando la combinación de vemurafenib y cobimetinib con atezolizumab; y la combinación de dabrafenib y trametinib con nivolumab o con pembrolizumab o con otros nuevos anti-PD1/anti-PDL1. Las combinaciones de inmunoterapias están basadas en los anti-PD1, a los que se pueden unir otros inhibidores de puntos de control, derivados virales o inhibidores de la indoleamina-dioxigenasa.

En el futuro, será importante buscar la indicación de cada opción terapéutica. Las combinaciones más poten-

tes deberían reservarse para los pacientes con factores desfavorables, como puedan ser las metástasis cerebrales o la elevada carga tumoral. En el extremo opuesto del espectro estarían los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, que se beneficiarían incluso a largo plazo con las opciones disponibles actualmente. La elección de tratamiento dependerá del uso de factores tanto pronósticos como predictivos de respuesta, buena parte de los cuales se definen con herramientas de análisis molecular. Los estudios de genómica y proteómica permiten identificar mecanismos de resistencia a fármacos y grupos de tumores con diferente sensibilidad a los mismos, por lo que algunas de estas técnicas acabarán siendo incorporadas a la clínica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Berrocal A, Arance A, Castellón VE, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clin Translat Oncol 2017 (Epub).
2. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto P. MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma and solid tumors. Am J Dermatol 2017;18:745.
3. Hugo W, Shi H, Sun L, et al. Non-genomic and immune evolution of melanoma acquired MAPKi resistance. Cell 2015;162:1271.
4. Keller HR, Zhang X, Li L, Schaidler H, Wells JW. Overcoming resistance to targeted therapy with immunotherapy and combination therapy for metastatic melanoma. Oncotarget 2017;8:75675.
5. Ott PA, Hodi FS, Kaufman HL, Wigginton JM, Wolchok JD. Combination immunotherapy: a road map. J Immunother Cancer 2017;5:16.
6. Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. Cancer Discov 2014;4:80.
7. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell 2015;161:1681.

Innovación en primera línea de tratamiento del sarcoma de partes blandas

JAVIER MARTÍN BROTO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Cuatro décadas después de su introducción en sarcomas, doxorubicina ha seguido siendo el tratamiento estándar de primera línea para sarcomas avanzados del adulto (1). Estudios aleatorizados comparando doxorubicina con regímenes que contienen doxorubicina no lograban demostrar ventajas en supervivencia para el brazo en combinación, y solo lograban ocasionalmente mostrar ventajas en tasa de respuestas (2-4). En fechas más recientes, la adición de ifosfamida mostró mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) y en tasa de respuesta pero no en supervivencia (5). De forma similar, la palifosfamida o evofosfamida en combinación con ifosfamida no han conseguido mostrar ventajas en supervivencia en ensayos fase III (6,7). Por lo tanto, las expectativas de eficacia en primera línea para sarcomas avanzados o metastásicos han permanecido bajas, con SLP que oscilan entre 2.5 y 5.5 meses y con la impresión de que se ha tocado techo con el uso de quimioterapia en la primera línea de tratamiento para SPB.

La mediana de supervivencia global en enfermedad avanzada ha mejorado en los últimos 10 años pasando de 12 a 16-18 meses (5,8). La razón de este incremento puede encontrarse en la introducción de esquemas de segunda línea activos como pazopanib y trabectedin.

En resumen, hasta ahora las opciones de tratamiento sistémico en primera línea para SPB avanzados se centran en 2: doxorubicina en monoterapia para pacientes en los que no es previsible rescate quirúrgico o una disminución volumétrica no supondría un beneficio clínico o doxorubicina en combinación con ifosfamida en caso contrario (9).

Sin embargo, con la aparición de olaratumab en combinación con doxorubicina, se ha demostrado ventajas significativas en la supervivencia global respecto a doxorubicina sola en pacientes adultos con SPB avanzados en estudio fase II randomizado (8). La magnitud

de la diferencia es de un año en ganancia de supervivencia global. Las medianas fueron de 14.7 meses para la rama de doxorubicina y de 26.5 meses en la rama de la combinación de doxorubicina con olaratumab. Por lo tanto, Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo quirúrgico, y no hayan recibido previamente doxorubicina (Fig.1).

MECANISMO DE ACCIÓN

Estudios *in vitro* demostraron que Olaratumab inhibía potentemente la fosforilación inducida por el ligando de PDGFR α , así como la señalización direccionada mediante activación de MAPK y Akt.

Estudios *in vivo* con Olaratumab administrado en monoterapia de forma intraperitoneal en ratones atímicos con injerto subcutáneo de tumores humanos PDGFR α positivos como leiomyosarcoma (SKLMS-1 model), mostraron una significativa reducción tumoral cuando se conseguían concentraciones plasmáticas entre 155 y 258 $\mu\text{g/ml}$ de olaratumab (10).

Por otra parte, se ha demostrado en experimentos *in vivo*, en modelos xenografts de leiomyosarcoma, que la combinación de olaratumab y doxorubicina incrementaron la inhibición del crecimiento tumoral comparado con la inhibición que se obtuvo con olaratumab o doxorubicina en monoterapia. Se comprobó un aumento de la actividad anti proliferativa y proapoptótica en la combinación.

Olaratumab ha demostrado unirse específicamente a PDGFR α humano con elevada afinidad, y de esta forma, es capaz de prevenir la unión del ligando natural y por consiguiente la activación del receptor.

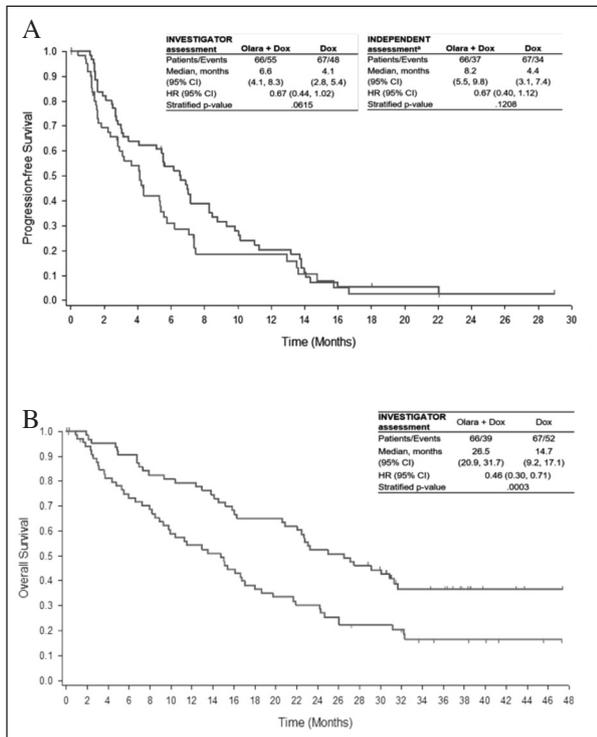


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad (A) y para supervivencia global (B), las curvas de doxorubicina + olaratumab son las superiores y la de doxorubicina sola son las inferiores.

INDICACIONES CLÍNICAS APROBADAS POR AGENCIAS REGULADORAS Y FECHA DE APROBACIÓN

Por parte de FDA, recibió la aprobación acelerada el 19 de octubre de 2016 en la indicación siguiente: Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo con cirugía o radioterapia, y en los subtipos histológicos en los que un régimen de doxorubicina fuera apropiado.

Por parte de la EMA, recibió la aprobación acelerada el 11 de noviembre de 2016: olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamien-

to de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo con cirugía o radioterapia, y no hayan recibido previamente doxorubicina. Además de la autorización conseguida en la indicación comentada, se deberá aportar los datos maduros del estudio fase III ANNOUNCE.

BIBLIOGRAFÍA

- Blackledge G, van Oosterom A, Mouridsen H et al. Doxorubicin in relapsed soft tissue sarcoma: justification of phase II evaluation of new drugs in this disease. An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Eur J Cancer* 1990;26:139-41.
- Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin vs. CYVADIC vs. doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537-45.
- Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH et al. Randomized comparison of doxorubicin alone vs. ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-75.
- Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27:1893-8.
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Doxorubicin alone vs. intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415-23.
- Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2016.
- W Tap ZP, B van Tine et al. . Randomized phase 3, multicenter, open-label study comparing evofosfamide (Evo) in combination with doxorubicin (D) vs. D alone in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS): Study TH-CR-406/SARC021. *Ann Oncol* 2016;27(6): DOI: 10.1093/annonc/mdw388.01.
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA et al. Olaratumab and doxorubicin vs. doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:488-97.
- Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(3):iii102-112.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004216/WC500216869.pdf 2016.

Maximizando la supervivencia global en CCRm: evidencia con cetuximab

XAVIER HERNÁNDEZ YAGÜE

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia Girona. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

BREVE HISTORIA DEL DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN EN EL USO DE CETUXIMAB

Desde 1992 la literatura científica registra la importancia del Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) en la patogénesis de diferentes tumores y, en especial, en cáncer colorectal (aumento de su expresión en membrana de hasta en un 76% en casos de enfermedad diseminada) (1). Desde entonces se han realizado esfuerzos en el diseño de terapias dirigidas a la inactivación de dicho receptor como estrategia terapéutica de tratamiento del cáncer colorectal.

Se han desarrollado moléculas inhibitoras del dominio extracelular de EGFR (Cetuximab) y de la fracción intracelular tirosin-kinasa (p.e. Gefitinib), con mejor resultado a favor de los primeros. Éste primer período de investigación culmina, en 2005, con la aprobación de Cetuximab (Erbix®) en asociación a Irinotecan en el tratamiento de 3ª o sucesivas líneas del Cáncer Colorectal Metastásico (CCRM) en base a los datos de respuesta tumoral del estudio aleatorizado BOND-1 (2). En 2007 el estudio CO.17 (NCIC CTG) demuestra el beneficio de cetuximab en monoterapia frente a mejor tratamiento de soporte (BSC) en pacientes tratados con todas las líneas de tratamiento en términos de supervivencia global (HR 0.77, IC95 0.64-0.92, $p=0.005$) (3). El criterio principal de inclusión, en ambos estudios incluye la expresión en membrana del EGFR. Poco después de la publicación del estudio BOND-1 el grupo del Memorial Sloan-Kettering Center reporta la actividad antitumoral de Cetuximab sobre tumores que no expresan EGFR en la inmunohistoquímica, lo que conllevó un cambio en la práctica clínica diaria abandonando la determinación de EGFR para el uso de Cetuximab (4).

Pero entre 2006 y 2008 se reportan los primeros datos de la falta de eficacia de Cetuximab en pacientes con mutaciones en el gen K-ras. Como ejemplo: se analizan

los pacientes del estudio CO.17; no hallándose diferencias en supervivencia entre tratamiento con Cetuximab frente a BSC en tumores K-ras mutado y optimizándose la eficacia de Cetuximab en tumores K-ras NO mutado (HR 0.55, IC95 0.41-0.74, $p<0.001$) (5). También en 2008, Nicolantonio et al, reportan una serie de 113 pacientes tratados con inhibidores de EGFR donde postulan la falta de eficacia de dicho tratamiento sobre tumores con mutaciones en el gen BRAF V600E, resultados que se han ido repitiendo de forma más o menos homogénea a lo largo de los últimos años (6).

Aproximadamente en 2013 se establece, de forma robusta, la falta de eficacia de Panitumumab y de Cetuximab sobre tumores con mutaciones en K-ras (exon 2,3 y 4) y N-ras (exon 2,3 y 4). Conllevando a la obligada determinación del status de RAS para la selección de pacientes tributarios de tratamiento con inhibidores de EGFR.

DATOS DE EFICACIA EN DIFERENTES ESCENARIOS

ENFERMEDAD METASTÁSICA NO RESECABLE

Primera línea

Los estudios *CRYSTAL* (7) y *TAILOR* (no publicado) demuestran beneficio en supervivencia global al añadir cetuximab a los esquemas FOLFIRI y FOLFOX con HR 0.69 (IC95 0.54-0.88) y 0.76 (IC95 0.61-0.96) respectivamente en población RAS wild-type. Por contra los estudios *NORDIC-VII* (8) y *COIN* (9) no consiguen demostrar ese beneficio al añadir cetuximab a los esquemas FLOX y XELOX con HR 1.07 (IC95 0.74-1.55) y 1.02 (IC95 0.83-1.24) respectivamente. Aunque en el subgrupo de tratamiento con FOLFOX + Cetuximab del estudio COIN sí parece existir beneficio de añadir

anti-EGFR a la fluoropirimidina en infusión continua (HR 0.72 IC95 0.53-0.98).

Segunda línea

El estudio *EPIC* (10) no consigue demostrar beneficio de la adición de cetuximab al tratamiento con FOLFIRI en CCRM EGFR+ (HR 0.975 IC95 0.854-1.114).

Tercera línea

El estudio *CO.12 (NCIC CTG)* (3) demuestra beneficio en supervivencia global al tratar los pacientes afectos de CCRM con cetuximab vs. la mejor terapia de soporte en tumores K-ras wild-type con HR 0.55 (IC95 0.41-0.74) siendo el estudio *BOND-1* (2) (CPT-11+Cetuximab vs. CPT-11) negativo para supervivencia global en tumores EGFR+ pero positivo en términos de respuesta tumoral.

ENFERMEDAD METASTÁSICA RESECABLE

- El estudio *New-EPOC* (11), estudio de Fase III randomizado que compara FOLFOX/XELOX-Cetuximab frente a FOLFOX/XELOX en pacientes con CCRM y M1 hepáticas resecables (K-ras wild-type Exón 2 en el 100% de la muestra), no consigue demostrar beneficio en Supervivencia global (HR 1.49 IC95 0.86-2.60) de añadir cetuximab al tratamiento quimioterápico (11).

ENFERMEDAD METASTÁSICA NO RESECABLE

- El estudio *CELIM* (12), estudio de Fase II randomizado y el estudio NCT01564810 (13), que evalúan en beneficio del tratamiento con quimioterapia + Cetuximab en pacientes afectos de M1 hepáticas irresecables (K-ras wild-type), reportan tasas de respuesta tumoral de entre 57.1 y 70% y tasas de resección radical (R0/R1) de entre 25.7 y 46.2%.

En resumen; queda claro el impacto del tratamiento con cetuximab en primera y tercera línea de tratamiento del CCRM en términos de supervivencia global tanto en pacientes con enfermedad irresecable como en pacien-

tes con enfermedad “*borderline resecable*” localizada en el hígado, donde el pronóstico lo marcará la eventual resección radical; más probable en pacientes tratados con cetuximab. El mejor conocimiento molecular de la vía de RAS ha permitido optimizar/maximizar el uso de cetuximab en términos de eficacia y coste-efectividad. Se requiere un mayor conocimiento en la biología del cancer colorectal para seguir optimizando el uso de cetuximab, respondiendo preguntas del tipo: ¿por qué cetuximab es más eficaz en colon izquierdo que en colon derecho en CCRM RAS *wild-type*?

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen RB, et al. Epidermal Growth Factor Receptor as Therapeutic Target in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2003;(4):246-251.
2. Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.
3. Jonker DJ, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;15;357(20):2040-8.
4. Chung KY, et al. Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1803-10.
5. Karapetis CS et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
6. Di Nicolantonio F, et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5705-12.
7. Van Cutsem E, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692-700.
8. Guren TK, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII Study. *Br J Cancer* 2017;116(10):1271-8.
9. Maughan TS, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of Advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN Trial. *Lancet* 2011 ;377(9783):2103-14.
10. Sobrero AF, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
11. Primrose J, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601.11.
12. Folprecht G, et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastasis following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
13. Ye LC, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastasis. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8.

Nuevos horizontes en cáncer de páncreas

FERNANDO RIVERA HERRERO, YOLANDA BLANCO MESONERO, EVA MARTÍNEZ DE CASTRO

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas constituye un importante reto terapéutico. Globalmente la supervivencia a largo plazo de estos pacientes está por debajo del 5%, lo cual lo convierte en el tumor con peor pronóstico. La mortalidad por esta enfermedad está aumentando de forma importante en la Unión Europea y en el 2017 se estima que producirá 91500 muertes constituyendo ya la segunda causa de muerte por cáncer, sólo detrás del cáncer de pulmón (1). Desde el punto de vista molecular se están describiendo recientemente distintos subtipos que posiblemente deberán ser abordados de forma diferenciada en el futuro (2).

Al diagnóstico sólo el 15% de los pacientes van a tener una enfermedad resecable y de estos sólo en torno al 25% sobrevivirán a largo plazo. El 40% de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada irresecable (pacientes con tumores T4, estadio III; mediana de supervivencia 12-15 meses), y el otro 45 % con enfermedad metastásica (pacientes con M1, estadio IV; mediana de supervivencia 5-8 meses). En esta revisión nos centraremos en los pacientes con enfermedad metastásica o recidivada.

El adenocarcinoma de páncreas es un tumor muy agresivo que rápidamente va a producir síntomas y complicaciones que comprometen de forma importante el estado general y la calidad de vida del paciente. El manejo diagnóstico y terapéutico ágil es esencial así como el adecuado tratamiento de soporte y sintomático.

En los pacientes que conservan una situación adecuada, la quimioterapia logra mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Durante más de tres décadas la gemcitabina en monoterapia fue la única opción y múltiples estudios fase III no lograron demostrar aumentos estadística y clínicamente significativos en la supervivencia cuando se añadían nuevas quimioterapias o agentes dirigidos a la gemcitabina. Fue ya en el 2010 cuando dos nuevos esquemas de quimioterapia, FOLFIRINOX y Gemcitiabi-

na-Abraxane lograron un avance terapéutico significativo y son hoy día los tratamientos de referencia para estos pacientes cuando su situación es óptima (3), e incluso dada la buena tolerancia y actividad de Gemcitabina-Abraxane en los pacientes con situación intermedia, este esquema también puede ser una opción para estos pacientes. Cuando el paciente progresa a esta primera línea, si mantienen una situación adecuada para ser tratados con una segunda línea de quimioterapia, disponemos de un estudio F III, el NAPOLI, que sugiere que la combinación Naliri-FU-folínico aumenta su supervivencia (4).

Sin embargo, a pesar de la incorporación de los recientes avances mencionados en el tratamiento con quimioterapia de estos pacientes, su pronóstico sigue siendo muy malo, con medianas de supervivencia que no pasan del año y supervivencias a largo plazo anecdóticas. Es pues necesario seguir investigando el papel de nuevos tratamientos dirigidos en esta difícil enfermedad, así como los biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes para dichos tratamientos. Nos centraremos en esta revisión en estos nuevos tratamientos y consideraremos para clasificarlos su mecanismo de acción y concretamente a qué nivel actúan.

TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA CÉLULA TUMORAL MADURA

NUEVAS QUIMIOTERAPIAS

Ya se mencionó previamente como la incorporación del Naliri (*irinotecán nanoliposomal*) ha significado un avance en la segunda línea de tratamiento de estos pacientes.

El TH-302 o *evofosfamida* es un agente alquilante que se activa en condiciones de hipoxia (la cual es más intensa en el tumor). Se habían publicado los resultados de un fase II randomizado que sugerían una acti-

vidad interesante cuando se añadía a gemcitabina, pero recientemente se comunicaron los resultados negativos del estudio fase III MAESTRO (5) que randomizó 693 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado a recibir gemcitabina vs gemcitabina-evofosfamida. El objetivo principal era la supervivencia y aunque se vio una tendencia favorable en el brazo experimental, no se alcanzó la significación estadística (HR 0,84, p 0,059). Sí que fueron estadísticamente mejores la SLP y la Respuesta confirmada, pero estos eran objetivos secundarios

El 5-7 % de los pacientes con cáncer de páncreas tienen mutaciones en *BRCA-1,2* y estos pacientes podrían ser más sensibles al tratamiento con *platinos* en inhibidores de PARP (6).

INHIBIDORES DE PARP

- Veliparib: en un fase IB Cis-Gem-Veliparib mostró una actividad interesante en 9 pts con mut *BRCA 1,2*. Está en marcha un F II rand Cis-Gem +/- Veliparib en pts con Mut en *BRCA* (NCT01585805).
- El fase III POLO está explorando el papel de *Olaparib* en cáncer de páncreas avanzado con mutaciones germinales en *BRCA* en pacientes sin progresión a una primera línea con platino.

INHIBIDORES DE RECEPTORES DE MEMBRANA

Inhibidores de EGFR

El papel del *erlotinib* (TKI que inhibe EGFR) fue explorado en el Fase III PA-3 (7). Este estudio randomizó 569 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado a recibir Gemcitabina-placebo vs. Gemcitabina-Erlotinib. El objetivo principal de este estudio era la supervivencia y aunque se observó en el brazo con Erlotinib un aumento estadísticamente significativo, la magnitud de la mejoría fue muy limitada y se ha considerado clínicamente poco relevante. No se identificaron biomarcadores que pudieran mejorar la selección de pacientes.

Inhibidores de IGF1R

Ganitumab (un monoclonal anti-IGF1R) había mostrado resultados prometedores en un estudio fase II randomizado en cáncer de páncreas avanzado pero dos estudios fase III posteriores, uno en enfermedad metastásica y otro en enfermedad localmente avanzada fueron detenidos precozmente debido a un análisis de futilidad negativo.

El papel de *MM-141* (un monoclonal frente a IGF1R y frente a HER-3) está siendo explorado en un estudio F III que compara en primera línea de cáncer pancreático metastásico con sobreexpresión de IGF-1 en suero, el añadir o no *MM-141* a abraxane.

ANTI PSCA

GS-1C4D4 (monoclonal anti-PSCA) mostró en un F II randomizado que comparó Gem vs Gem/GS-1C4D4 una interesante actividad (8).

TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL METABOLISMO CELULAR

Metabolismo de la asparagina

La asparagina es un aminoácido esencial para la supervivencia de la célula tumoral y es hidrolizada por la L-asparaginasa.

Eryaspase es una formulación que encapsula L-asparaginasa en eritrocitos y en un estudio fase II randomizado que incluyó 140 pacientes, mostró un prometedor incremento en la SLP y en la supervivencia cuando se añadía a la quimioterapia en segunda línea de cáncer de páncreas avanzado⁹. Los pacientes con expresión baja de ASNS (asparagina sintetasa) podrían ser los más beneficiados. Se está planificando un fase III

Metabolismo mitocondrial

Este está incrementado en la célula tumoral y su inhibición podría ser una diana terapéutica

CPI-613 es un inhibidor de PDH y KGDH (esenciales en el ciclo del ácido tricarbóxico –TCA-). Podría ser sinérgico con agentes que produzcan daño en el DNA como los platinos. En un fase I recientemente comunicado la combinación de CPI-613 con FOLFIRINOX en primera línea presentó una actividad interesante (Rta 61%, SLP 10,4 m, Sv 20,1 m) (10).

TRATAMIENTOS EPIGENÉTICOS

Son varias las posibles dianas terapéuticas epigenéticas que pueden intervenir en la activación o en la represión de la transcripción de distintos genes: EZH2 (enhancer of zeste homolog 2), BET, HAT (Histone acetyl transferase), HDAC (Histone deacetylase)... Disponemos de inhibidores frente a todos ellas y actualmente se está explorando su papel en estudios fase I y II en cáncer de páncreas avanzado siendo los resultados interesantes sobre todo cuando se utilizan en combinaciones (11).

TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS CÉLULAS TUMORALES TRONCALES

INHIBIDORES DE NOTCH

La vía de Notch la integran una serie de receptores (Notch-1, -2, -3 y -4) y de ligandos (DLL-1, -3 y -4; JAG-

1 y -2) y juega un papel importante en la señalización intercelular, en la renovación, proliferación y diferenciación de las células tumorales troncales. La activación de Notch-2 y -3 ha sido descrita en numerosos tumores incluido el cáncer de páncreas.

El papel de *Demcizumab* (monoclonal anti DLL-4) ha sido explorado en un estudio F II randomizado, el YOSEMITE, cuyos resultados se han comunicado recientemente (12). En este estudio se randomizaron 207 pacientes con cáncer de páncreas metastásico a ser tratados con gem-abraxane-demcizumab (2 brazos con dos pautas de demcizumab) o gem-abraxane-placebo. El objetivo principal era la SLP y no se vieron diferencias significativas al añadir demcizumab, y tampoco en la tasa de respuestas o supervivencia que eran objetivos secundarios.

También se ha comunicado el resultado negativo de un fase II randomizado con tarextumab añadido a gem-abraxane (13).

TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL ESTROMA NO CELULAR

- *Tratamientos dirigidos contra el ácido hialurónico: PEGPH20 (PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase):* el fase II randomizado, HALO-202 ha explorado el añadir PEGPH-20 a Gem-abraxane en primera línea de cáncer de páncreas metastásico. Se randomizaron 279 pts de los cuales 84 tenían expresión alta de ácido hialurónico y en este subgrupo se vio una tendencia hacia mejor SLP y supervivencia (14). Está en marcha el fase III HALO 301 que va a randomizar 420 pts con cáncer de páncreas metastásico con alta expresión de ácido hialurónico, en primera línea, a Gem-Abraxane-PEGPH20 vs Gem-Abraxane-placebo, siendo objetivos principales la SLP y la supervivencia.
- *Inhibidores del CTGF (connective tissue growth factor):*
 - *Pamrevlumab* es un monoclonal anti CTGF cuyo papel añadido a gem-abraxane se está estudiando en un fase II randomizado en cáncer de páncreas localmente avanzado con interesantes resultados preliminares (15).
- *Inhibidores de FAK* (tirosin kinasa presente en las células tumorales y el estroma que produce fibrosis del estroma). En estudios preclínicos se ha mostrado una actividad interesante de los inhibidores de FAK (Defactinib, VS-4718) y un posible sinergismo con quimioterapia e inhibidores de inmunocheckpoints y se está explorando su papel en ensayos clínicos fase I y II.

TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS CÉLULAS DEL ESTROMA

Inmunoterapia

- *Inhibidores de Inmunocheckpoints:* en estos tumores los resultados con estos fármacos hasta el momento no han sido buenos. La excepción serían los cánceres pancreáticos con MSI (o MMR-D): en el estudio Fase II KeyNote 016 (16) que exploró la actividad de Pembrolizumab en 86 pacientes con otros tumores digestivos no colorectales (6 de ellos eran pancreáticos), se vio una importante tasa respuestas (74% globalmente y entre los pacientes respondedores estaban 5 de los 6 pacientes con cáncer de páncreas), siendo algunas de estas respuestas duraderas. La MSI es infrecuente en los pacientes con cáncer de páncreas (en torno al 1%) y podría ser más frecuente en los pocos pacientes que no tienen mutaciones en KRAS, pero los inhibidores de inmunocheckpoints podrían ser una opción muy activa en este subgrupo de pacientes
- *Agonistas de CD-40:* CD-40 actúa sobre las DC e incrementa la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El papel de monoclonales agonistas de CD-40 en monoterapia o en combinación con quimioterapia se está explorando en cáncer de páncreas avanzado.
- *Vacunas, linfocitos autólogos activados:* se han realizado múltiples estudios fase I y II explorando el papel en cáncer de páncreas 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 (17) en el que se agrupan 18 de estos estudios que incluyeron 527 pts se concluye que la actividad observada es prometedora y se debería estudiar en fases III adecuadamente diseñados.
- Uno de los tratamientos inmunoterápicos más desarrollado en cáncer de páncreas es GVAX + CRS-207. GVAX es una vacuna elaborada con 2 líneas celulares de cáncer de páncreas (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 randomizado en CP avanzado (18), la combinación de ambas produjo mejor Sv que GVAX sola y esta combinación se exploró en un estudio fase II randomizado, el estudio ECLIPSE, que comparó GVAX+CRS vs. CRS vs. QT y que recientemente ha comunicado sus resultados que han sido negativos (Sv mediana 3.8 m, 5.4 m y 4,6 m respectivamente) (19). Sigue en marcha el estudio STELLAR que está explorando la combinación GVAX-CRS-nivolumab en cáncer de páncreas avanzado.

- *Algepantucel-L* es una vacuna elaborada con dos líneas de cáncer de páncreas modificadas. Su papel como tratamiento complementario se ha explorado en dos estudios fase III: el IMPRESS en cáncer de páncreas reseccable cuyos resultados ya se han comunicado y son negativos (20) y el PILLAR en cáncer de páncreas border line cuyos resultados están pendientes.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS CONTRA LA INFLAMACIÓN PROTUMORAL

La inflamación protumoral juega un papel importante en el cáncer de páncreas, promoviendo la progresión del tumor y protegiéndolo de la inmunidad antitumoral, siendo una interesante diana terapéutica.

Tratamientos dirigidos frente a JAK

- *Ruxolitinib* había mostrado resultados prometedores en un fase II randomizado pero recientemente se han comunicado los resultados negativos de un fase III que exploraba su papel en segunda línea de cáncer de páncreas avanzado añadido a la capecitabina (21).
- Se está explorando el papel de Momelotinib.

Tratamientos frente a células inflamatorias/inmunitarias protumorales infiltrantes del tumor

- *BTK* (tirosin kinasa de Bruton) está implicado en la activación de los fibroblastos del estroma que produce fibrosis y el reclutamiento de B regs (promotores de la progresión tumoral) *Ibrutinib* es un inhibidor de BTK que en modelos preclínicos disminuye la fibrosis y la progresión del cáncer de páncreas y su papel se está explorando en primera línea de cáncer de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina/abraxane en un estudio fase III.
- *Inhibidores deIDO* (enzima que active la capacidad supresora de las DC y de los Treg). Indoximod es un inhibidor de IDO que ha mostrado una actividad interesante en un estudio fase II en cáncer pancreático avanzado en combinación con gem/abraxane (22).
- *Inhibidores de STAT3/ NFATc1*: el papel de *Napabucasin* en combinación con quimioterapia se está explorando en varios estudios en cáncer de páncreas avanzado.
- *Inhibidores de CCL2/CCR2 o CSF-1R*: *CCL2/CCR2* y *CSF-1R* aumentan el reclutamiento de macrófagos (supresores de la inmunidad) en el tumor.

Se está explorando el papel de diversos inhibidores de *CCR2*, (PF-04136309, CCX872-B, BMS-813160) y

de *CSF-1* (pexsidartinib, AMG-820) en combinación con quimioterapia y con inhibidores de inmunocheckpoints en estudios fase I y II en cáncer de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, C. Partensky, F. Bray. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica* 2016; 55, 1158-1160.
2. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):47-52.
3. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec;18(12):1172-1178.
4. Andrea Wang-Gillam, Chung-Pin Li, György Bodoky, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 545–57.
5. Eric Van Cutsem, Heinz-Josef Lenz, Junji Furuse, et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4007 *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 2016) 4007-4007.
6. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132-8.
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-6.
8. B. M. Wolpin, E. M. O'Reilly, Y. J. Ko, et al. Global, multicenter, randomized, phase II trial of gemcitabine and gemcitabine plus AGS-1C4D4 in patients with previously untreated, metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, Volume 24, Issue 7, 1 July 2013, Pages 1792–1801.
9. Hammel P et al. A phase 2b of eryaspase in combination with gemcitabine or FOLFOX as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *ESMO* 2017, Abst 2743.
10. Alistar A, Morris BB, Desnoyer R, et al. Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-escalation phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 770-78.
11. Hessmann E, Johnsen SA, Siveke JT, Ellenrieder V. Epigenetic treatment of pancreatic cancer: is there a therapeutic perspective on the horizon? *Gut*. 2017 Jan;66(1):168-179.
12. Cubillo A, Dean A, Muñoz A et al. YOSEMITE: a 3 arm double-blind randomized phase II study of gemcitabine, palitaxel protein-bound particles for injectable suspension (Abraxane) and placebo (GAP) versus gemcitabine, abraxane and either 1 or 2 truncated courses of Demcizumab (GAD). *ESMO* 2017, Abst 2143.
13. Eileen Mary O'Reilly, Vaibhav Sahai, Johanna C. Bendell, et al. Results of a randomized phase II trial of an anti-notch 2/3, tarixumab (OMP-59R5, TRXT, anti-Notch2/3), in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine (Nab-P+Gem) in patients (pts) with untreated metastatic pancreatic cancer (mPC). DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.279 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 4_suppl (February 2017) 279-279.
14. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*.

- 2017 Dec 12;JCO2017749564. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9564. [Epub ahead of print].
15. Picozzi V, Pishvain MJ, Mody K et al. Anti-CTGF human recombinant monoclonal antibody pamrevlumab increases resectability and resection rate when combined with gemcitabine/nab-paclitaxel in the treatment of locally advanced pancreatic cancer patients. ESMO 2017, Abst 1734PD
 16. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8.
 17. Zhang B, Dong Y, Liu J, Lian Z, Liang L et al. Immunotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma: a promising treatment. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):5703-5716.
 18. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, 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 Apr 20;33(12):1325-33.
 19. Dung T. Le, Andrew H. Ko, Zev A. Wainberg, et al. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 345) Feuerstein A. Aduro Biotech Pancreatic Cancer Immunotherapy Fails Mid-Stage Study. *TheStreet*. thestreet.com/story/13572385/1/aduro-biotech-pancreatic-cancer-immunotherapy-fails-mid-stage-study.html. Published May 16, 2016.
 20. NewLink Genetics Announces Results from Phase 3 IMPRESS Trial of Algenpantucel-L for Patients with Resected Pancreatic Cancer. *New Link Genetics*. investors.linkp.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=969978. Published May 9, 2016.
 21. Herbert Hurwitz, Eric Van Cutsem, Johanna C. Bendell, et al. Two randomized, placebo-controlled phase 3 studies of ruxolitinib (Rux) + capecitabine (C) in patients (pts) with advanced/metastatic pancreatic cancer (mPC) after failure/intolerance of first-line chemotherapy: JANUS 1 (J1) and JANUS 2 (J2). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 343)
 22. Nathan Bahary, Ignacio Garrido-Laguna, Pelin Cinar, et al. Phase 2 trial of the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus gemcitabine/nab-paclitaxel for the treatment of metastatic pancreas cancer: Interim analysis. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3020 *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 2016) 3020-3020.

Seleccionando la terapia más adecuada para cada paciente con tumores neuroendocrinos pancreáticos

JAUME CAPDEVILA

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

El manejo de los tumores neuroendocrinos (TNEs) avanzados ha sufrido un cambio radical en los últimos 10 años. Estas neoplasias, han pasado de ser una enfermedad huérfana, con pocas opciones de tratamiento más allá de los análogos de la somatostatina, a ser un grupo heterogéneo de neoplasias con distintas opciones terapéuticas tanto en primera línea como en tratamientos secuenciales, y la mayoría de estas opciones basadas en la evidencia aportada por estudios fase III.

En los distintos foros de discusión, el tema principal ha migrado de buscar opciones de tratamiento para nuestros pacientes a intentar racionalizar el uso de las distintas terapias para conseguir una mejor optimización del tratamiento secuencial, que en el caso de los TNEs pancreáticos disponemos hoy en día de al menos 6 tratamientos sistémicos con evidencia de actividad en distintos estudios clínicos (Tabla I).

El problema en la selección de tratamientos secuenciales en TNEs pancreáticos reside en la falta de biomarcadores predictivos de beneficio o resistencia a las distintas terapias, así como biomarcadores pronósticos con suficiente fiabilidad para discriminar que pacientes tendrán un comportamiento más favorable de los que lo tendrán más agresivo. En la clínica habitual, utilizamos los clásicos factores pronósticos, como el valor del Ki67, la diferenciación, la carga tumoral o la sintomatología, pero aunque es cierto que estos factores nos ayudan a identificar que pacientes es probable que tengan una peor evolución, no nos permiten identificar si van a responder mejor a un tratamiento específico.

La imagen radiológica, y más específicamente la hipervascularización de los TNEs y su reflejo en la captación de contraste, despertaron desde sus inicios el interés en desarrollar fármacos antiangiogénicos en estos tumores. Aunque es verdad que el hecho que un TNE está más o menos vascularizado en la ima-

gen por TC o RM no es un factor predictivo de respuesta a sunitinib, sí que se ha descrito en distintas series la mejor relación de las respuestas por criterios CHOI en pacientes con TNEs pancreáticos tratados con sunitinib con la supervivencia libre de progresión, hecho que nos puede ayudar en la identificación de los pacientes mejores respondedores en curso de tratamiento con sunitinib (1).

Desafortunadamente, los avances en los estudios de las alteraciones moleculares responsables del desarrollo de los TNEs pancreáticos no han sido capaces a día de hoy identificar biomarcadores moleculares predictivos de respuesta a las terapias sistémicas disponibles. Las alteraciones de la vía mTOR, presentes hasta en el 80% de los TNEs pancreáticos, se han correlacionado con pronóstico pero no claramente con respuesta a everolimus (2). Así mismo, el déficit de expresión de MGMT y la respuesta a temozolamida también se ha sugerido en TNEs pancreáticos, aunque no disponemos de estudios clínicos prospectivos que nos confirmen el valor predictivo de este biomarcador (3).

Por lo tanto, a día de hoy, solo disponemos de los datos clínico-radiológicos para seleccionar las distintas terapias disponibles para el tratamiento de los pacientes con TNEs pancreáticos avanzados. A grandes rasgos, los pacientes con poca carga tumoral, índices de proliferación bajos, poca sintomatología y con tasas de crecimiento tumoral mínimas o inexistentes, son pacientes para recibir tratamiento con análogos de la somatostatina en primera línea y con los que se prevé un buen beneficio a largo plazo. En cuanto las cargas tumorales, los índices de proliferación y quizá lo más importante, la tasa de crecimiento tumoral van en aumento, entran en juego fármacos o combinaciones con mayores probabilidades de respuesta tumoral, como las terapias dirigidas o la quimioterapia, tanto en primera línea como en tratamientos sucesivos (Fig. 1).

TABLA I
COMPARATIVA DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA ENTRE LOS ESTUDIOS PIVOTALES FASE III EN TUMORES
NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.

	Fase III sunitinib (4,5)	Fases III everolimus (6,7)	Fase III quimioterapia (8)	Fase III lanreotide (9)
Supervivencia libre de progresión	11.4 meses	11 meses	14 meses ^a 18 meses ^b	32.8 meses ^c
Supervivencia Global	38.6 meses	44 meses	26 meses	No alcanzada
Respuestas completas (RECIST)	2.3%	0	0	0
Respuestas parciales (RECIST)*	7%	5%	45% ^a 69% ^b	< 5%
Estabilizaciones (RECIST)	62.8%	73%	No disponible	83%
Calidad de vida	Preservada	No disponible	No disponible	Preservada
Primera línea	34%	50%	No disponible	84%
Toxicidad grado 3-4 (> 5%)	Neutropenia, hipertensión, EDPP, astenia, diarrea	Estomatitis, anemia, hiperglicemia	Vómitos, diarrea, estomatitis, leucopenia, trombopenia, insuficiencia renal	< 5%: diarrea, dolor abdominal, colestiasis

^aCombinación de estreptozocina + 5-fluorouracilo; ^bCombinación de estreptozocina + adriamicina; ^cIncluye tumores de origen enteropancreático; *Criterios de respuestas RECIST, excepto para el estudio de quimioterapia, que valoraba como respuestas parciales reducciones en niveles de marcador tumoral u hormona sérica, mejoría clínica, cambios en la exploración física, radiografía simple torácica e imagen isotópica hepática en lesiones mayores de 5 cm.

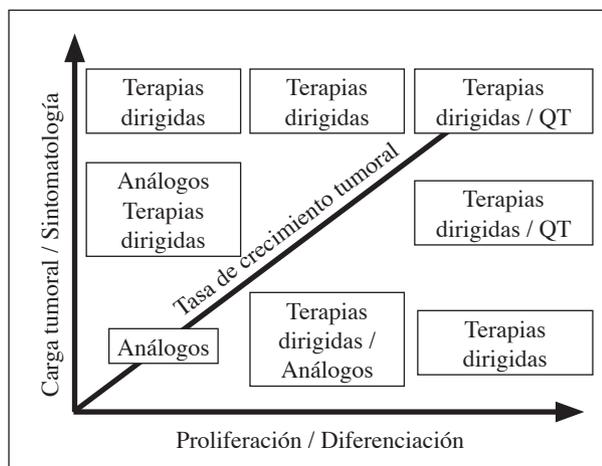


Fig. 1. Representación de las distintas opciones de tratamiento en TNEs pancreáticos en función de los distintos factores pronósticos clínico-radiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Faivre S, Ronot M, Dreyer C, Serrate C, Hentic O, Bouattour M, et al. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: the experience of sunitinib. *Target Oncol* 2012;7(2):127-33.
- Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28(2):245-55.
- Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):338-45.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
- Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28(2):339-43.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.
- Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3906-13.
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326(8):519-23.
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.

Retos actuales de la quimioterapia tras la refractariedad al tratamiento hormonal en cáncer de mama metastásico

PALOMA PEINADO MARTÍN, JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

En el momento actual, el cáncer de mama metastásico es una enfermedad no curable en la inmensa mayoría de los casos. El objetivo del tratamiento en esta situación es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de las pacientes.

El pilar terapéutico de aquellos tumores metastásicos que expresan receptores hormonales y tienen ausencia de expresión de HER2 (RE+/HER2-) es la hormonoterapia. En estos casos solo debe contemplarse el uso de quimioterapia en aquellas situaciones de crisis visceral amenazante para la vida, o cuando ha fracasado definitivamente la terapia endocrina (1). Aunque esta recomendación es universal, desafortunadamente hay datos procedentes de “estudios en vida real” que muestran que todavía hay un porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia como primer tratamiento de la enfermedad metastásica (2). No obstante, con la introducción reciente de los inhibidores de cíclicas 4/6 en la práctica asistencial, es esperable y deseable que el porcentaje de pacientes con tumores RE+/HER2- que empiecen con quimioterapia como primera línea de tratamiento antitumoral sea marginal (3,4). Los avances en la segunda e incluso en sucesivas líneas de terapia endocrina están difiriendo cada vez más el inicio de quimioterapia citotóxica en esta población, a la vez que se está buscando definir y personalizar la mejor secuencia de terapias endocrinas previas a la quimioterapia.

Únicamente debe considerarse la quimioterapia como tratamiento inicial antineoplásico en caso de pacientes con repercusión clínica importante o con crisis visceral. Se define la crisis visceral como una disfunción orgánica grave que viene determinada por determinados signos, síntomas y datos metabólicos, así como por una rápida progresión clínica de la enfermedad tumoral (5). La tabla I recoge qué criterios son los más aceptados por el consenso de SEOM de enfermedad agresiva (6). Es importante conocer e identificar estos parámetros por-

que las pacientes con estas características de enfermedad extraordinariamente agresiva, quedaron excluidas en los estudios de hormonoterapia de primera línea del cáncer de mama metastásico RE+/HER2-.

La quimioterapia se indica una vez que se establece la refractariedad al tratamiento hormonal. En este momento, hay evidencia suficiente como para recomendar la utilización de quimioterapia de forma secuencial y en monoterapia (7). La administración de líneas secuenciales se asocia con una supervivencia mayor y un mejor control de la enfermedad a expensas de asumir mayor toxicidad; por esta razón debe ponderarse el beneficio y la toxicidad de los tratamientos prolongados (8). Por otra parte, las combinaciones se asocian con mayor tasa de respuestas y supervivencia libre de enfermedad, pero no con mayor supervivencia y sí con mayor toxicidad.

TABLA I

CONSENSO SEOM DE ENFERMEDAD AGRESIVA HER2-	
Hígado	Insuficiencia/fallo hepático
	Tiempo de protrombina alterada
Pleuropulmonar	Linfagitis carcinomatosa
	Disnea incapacitante
SNC	Metástasis múltiples
	Carcinomatosis meníngea
	Deterioro neurológico grave
Otros	Infiltración medular sintomática
	Derrame pericárdico sintomático
	Carcinomatosis peritoneal sintomática

Teniendo en cuenta la heterogeneidad del cáncer de mama, no existe un consenso universalmente aceptado de que un determinado agente en monoterapia deba ser la primera línea para *todas* las pacientes con cáncer de mama RE+/HER2 negativo. Por otra parte, la evidencia actual tampoco concluye inequívocamente que un agente biológico (bervacizumab) en combinación con un citotóxico sea mejor que una monoterapia, exceptuando quizás en la situación de crisis visceral amenazante para la vida. En cualquier caso, estas recomendaciones son generales y por lo tanto no sirven para todas las pacientes.

Los taxanos junto con las antraciclinas son los fármacos en monoterapia con mayor tasa de respuesta objetiva en la primera línea. Pero en algunas ocasiones pueden estar indicados otros fármacos, como por ejemplo capecitabina o vinorelbina, en función de la toxicidad diferencial, la morbilidad y las preferencias de las pacientes, particularmente si se han utilizado antraciclinas y taxanos en adyuvancia. Es decir, debemos realizar un manejo individualizado en cada paciente.

Un algoritmo válido para seleccionar qué tratamiento es el más adecuado tras la hormonoterapia se basa en las características clínicas de la progresión tumoral. Si la enfermedad progresiva es indolente y de lento crecimiento, entonces los objetivos terapéuticos son mejorar la supervivencia libre de progresión y minimizar la toxicidad; estos objetivos los podemos conseguir utilizando, por ejemplo y entre otros, capecitabina o vinorelbina. Por el contrario, si la progresión es rápida y sintomática, nuestro objetivo debe ser la respuesta antitumoral y en ese caso los taxanos son los más adecuados.

Por otro lado, la duración de la primera línea de quimioterapia se establece en función del beneficio obtenido y de la tolerancia de la paciente. En general, los tratamientos prolongados se asocian con mayor supervivencia pero, de nuevo, también debemos individualizar la duración de los mismos (9).

Finalmente, el objetivo de las segundas y de las sucesivas líneas terapéuticas es el beneficio clínico. Como ocurre en la primera línea, no hay un fármaco determinado de elección en la segunda línea y este se debe seleccionar en función de los tratamientos previos, de la toxicidad, de la comorbilidad y de las preferencias de la paciente. En circunstancias de enfermedad refractaria a antraciclinas y taxanos, la mayor evidencia la tiene

eribulina, ya que es el único fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia en este contexto (10).

Los cuidados paliativos como única modalidad de tratamiento deben ofrecerse cuando continuar con otra línea de quimioterapia no vaya a suponer beneficio clínico alguno y sí un incremento de la toxicidad y deterioro en la calidad de vida. En cualquier caso, teniendo en cuenta que el cáncer de mama metastásico refractario al tratamiento hormonal es una enfermedad no curable, deben considerarse a los pacientes para ensayos clínicos; cuanto antes mejor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28:3111.
2. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016;27:256-62.
3. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-19.
4. 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.
5. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25:1871-88.
6. González A, Lluch A, Aba E, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2017;19:616-24.
7. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:3307-29.
8. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
9. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-9.
10. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:553-61

Tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico Her2-HR+: el papel de fulvestrant

ELENA GALVE CALVO

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Basurto. Bilbao

INTRODUCCIÓN

En pacientes menopáusicas con cáncer de mama metastásico (CMM) de perfil luminal (RRHH positivo, Her2 negativo), en ausencia de compromiso vital inmediato, el tratamiento de elección es la hormonoterapia.

En este contexto disponemos de varias opciones terapéuticas: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) como tamoxifeno, inhibidores de aromataasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y degradadores selectivos del receptor estrogénico (SERD) como fulvestrant. En la última década los inhibidores de aromataasa se han considerado el tratamiento de elección de primera línea en estas pacientes (1).

Fulvestrant ejerce su acción antiestrogénica uniéndose al receptor de estrógenos (RE) como antagonista competitivo, provocando además su degradación (SERD), consiguiendo un bloqueo completo de la señal mediada por dicho receptor (2). Fulvestrant 250 mg/mes im ha demostrado equivalencia con anastrozol en pacientes previamente tratadas con tamoxifeno en 2 estudios FIII (3,4). El estudio EFECT tampoco encontró diferencias entre fulvestrant y exemestano en pacientes que habían progresado a un inhibidor de aromataasa no esteroideo (5).

El estudio CONFIRM, FIII comparando la dosis de 250 mg/mes im frente a altas dosis (500 mg/15d x3 dosis seguido de 500mg/mes im) demostró un incremento en supervivencia libre de progresión (SLP) HR 0.80; 95% IC 0.68-0.94, $p=0.006$; con aumento de 4.1m la mediana de supervivencia global (SG) HR 0.81, 95% IC 0.69-0.96, $p = 0.02$ (6,7).

ESTUDIOS EN PRIMERA LÍNEA

La comparación directa de fulvestrant 500mg/mes con anastrozol 1mg/d en 1ª línea de CMM se ha llevado a

cabo en el estudio FALCON, FIII con 462 pacientes, y demuestra un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) de 16.6m vs 13.8 m (HR = 0.797; 95% CI 0.637-0.999; $p = 0.0486$) a favor de fulvestrant con efectos adversos similares. En el análisis por subgrupos el beneficio es mayor en pacientes sin afectación visceral con incremento de la SLP de 13.8m a 22.3m (HR 0.59; 95% CI 0.42-0.84); mientras que en pacientes con enfermedad visceral los datos de eficacia son similares en ambas ramas. Los datos aún son inmaduros para demostrar diferencias en SG (8).

Varios estudios han evaluado la combinación de fulvestrant y anastrozol frente a anastrozol en monoterapia con resultados dispares; así en el estudio FACT no se detectan diferencias entre las ramas mientras que el estudio SWOG SO226, con diseño similar, demuestra un aumento del tiempo hasta progresión 15 vs. 13.5m (HR 0.80; 95% IC: 0.68-0.94; $p = 0.007$) y SG 47.7 vs. 41.3m (HR 0.81; 95% IC: 0.65-1.00; $p = 0.05$) a favor de la combinación de fulvestrant y anastrozol el 1ª línea (9,10).

Dos estudios evalúan la combinación de fulvestrant con inhibidores de ciclinas en 2ª línea CMM, tras progresión a inhibidor de aromataasa, pero incluyen también pacientes con recaída precoz durante el tratamiento hormonal adyuvante.

El estudio PALOMA -3, donde 521 pacientes se aleatorizan a recibir fulvestrant +/- palbociclib y demuestra un aumento en SLP de 9.5m con palbociclib frente a 4.6m con placebo (HR = 0.46; 95% IC 0.36-0.59; $p<0.0001$) e incremento de la TR de 10.9% a 24.6% a favor de la combinación. Resultados a expensas de aumentar la toxicidad G3-4 de 22% a 73%, hematológica fundamentalmente (11).

En combinación con abemaciclib fulvestrant ha demostrado su eficacia en el estudio Monarch 2, con 669 pacientes aleatorizadas, aumenta tanto la PFS de 9.3m a 16.4m (HR 0.55, 95% IC 0.45-0.68) como la TR de 21% a 48% al añadir abemaciclib; con incremento de toxicidad

dad severa (22.4%) en forma de diarrea , neutropenia, náusea y astenia (12).

CONCLUSIÓN

Fulvestrant en 1ª línea de CMM Her2-RH+ debe considerarse en monoterapia en pacientes que no hayan recibido tratamiento hormonal previo, especialmente aquellas que no presenten afectación visceral. También, en las pacientes no candidatas a tratamiento de combinación de IA e inhibidor de ciclinas. Además, en combinación con palbociclib en aquellas pacientes que presenten una recaída precoz durante la adyuvancia hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(1):16-33.
- Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: An oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer* 2004;90:S2-6.
- Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant vs. anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.
- Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant vs. anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229-38.
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4594-600.
- Leo A Di, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized confirm trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(1).
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Pannasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10063):2997-3005. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616323893>
- Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1919-25.
- Russell CA. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *Breast Dis* 2013;24(3):283-4.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib vs. fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-39. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
- Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875-84.

Medicina de precisión en cáncer de ovario con olaparib: importancia de la determinación de BRCA germinal y somático

CRISTINA MARTÍN LORENTE

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

El carcinoma de ovario constituye el segundo cáncer ginecológico más frecuente con una incidencia estimada de 215.000 casos nuevos anuales en el mundo, siendo responsable de la muerte de 140.000 mujeres/año.

Históricamente el cáncer de ovario se ha clasificado en diferentes subtipos atendiendo a criterios estrictamente histológicos. Cada subtipo se caracteriza por presentar una epidemiología diferente, diferente sensibilidad a los tratamientos y diferente pronóstico. En la actualidad el avance tecnológico y el desarrollo de técnicas como la secuenciación del genoma mediante NGS han permitido descifrar como detrás de cada subtipo histológico existe subyacente un espectro mutacional específico que justifica el concepto del cáncer de ovario no como una enfermedad única en favor de la idea de múltiples enfermedades.

Un aspecto a destacar del carcinoma ovárico es la existencia de un 15% de casos familiares principalmente asociados a mutaciones germinales del gen BRCA 1 o 2, con un riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida de un 50% en las portadoras de mutación en BRCA 1 y un 10-30% en las portadoras de BRCA 2 (gBRCA) (1). El carcinoma seroso de alto grado es el que con mayor frecuencia se asocia a la mutación pero no de forma exclusiva. Característicamente el cáncer de ovario en estas pacientes demuestra una alta sensibilidad a las terapias basadas en platino tanto en la primera línea como a la recaída y un mejor pronóstico con mayores supervivencias libres de progresión (SLP) y supervivencias globales (SG). Además presenta una excepcional sensibilidad a los inhibidores de PARP (iPARP).

La proteína PARP forma parte de un complejo engranaje de reparación de los daños del ADN, siendo responsable de la restauración de las lesiones en la cadena simple. El bloqueo de su acción mediante la exposición a inhibidores PARP conlleva el acúmulo de daño en la cadena simple. Con la duplicación del ADN el defecto

será transmitido a la doble hélice. En las células con un correcto funcionalismo de la vía de recombinación homóloga (HR) el daño será restaurado y la célula sobrevivirá. Sin embargo, en las células con HR deficiente como las células con mutación de BRCA, el defecto persistirá y la célula morirá (Fig. 1). Este mejor conocimiento de la biología del tumor ha permitido el desarrollo de los tratamientos personalizados (2). En el momento actual existen varios iPARP en diferentes fases de desarrollo, en diferentes escenarios, con algunos de ellos ya disponibles para su prescripción en la práctica clínica.

El primero de los iPARP aprobado por la FDA y la EMA fue olaparib. Los estudios de desarrollo del fármaco observaron la alta sensibilidad de la población portadora de mutación germinal de BRCA 1/2 pero también destacó una tasa de respuesta relevante en pacientes gBRCA nativo, cuestionando la mutación germinal de BRCA como único mecanismo de respuesta y, por tanto, de selección de las pacientes (3).

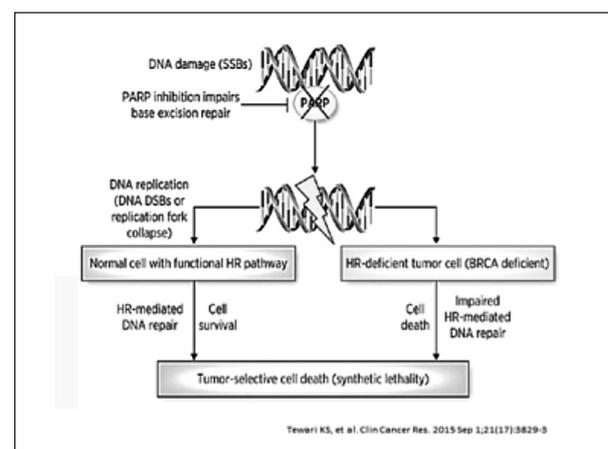


Fig. 1. Use BRCA deficiency for treatment

El estudio 19 diseñado para evaluar la eficacia de olaparib frente a placebo como tratamiento de mantenimiento en pacientes con carcinoma seroso de alto grado de ovario (HGSOC) en recaída platino sensible fue el estudio pivotal para la aprobación de olaparib en Europa. El ensayo fue positivo con un beneficio significativo en SLP en el global de la población. El análisis de la SLP clasificando a las pacientes en función del estado mutacional de BRCA en línea germinal (gBRCA) y en el tumor (sBRCA) demostró un beneficio significativo en ambas poblaciones, mutada y no mutada, pero muy superior en la población mutada (gBRCA +sBRCA) (Fig. 2). En base a estos resultados la EMA aprobó el uso de olaparib en población con HGSOC en recaída platino-sensible con mutación de BRCA germinal y/o somático (4).

Publicaciones posteriores han confirmado el papel de la mutación somática en la sensibilidad a iPARP, presentando esta población un comportamiento similar a la población con mutación gBRCA en cuanto a su sensibilidad a iPARP, la sensibilidad a quimioterapias basadas en platino y el pronóstico.

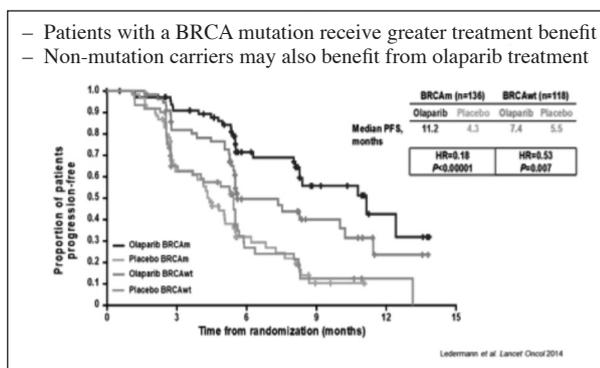


Fig. 2. Olaparib maintenance monotherapy significantly prolonged PFS in platinum-sensitive relapsed HGSOC

Con todos estos datos surge una cuestión: ¿qué pacientes han de ser testadas para la mutación de BRCA germinal y somática? En el pasado seleccionábamos a estas mujeres en función de la historia personal y familiar de cáncer, sin embargo ahora sabemos que esta política no es lo suficientemente precisa. Trabajos como el del grupo australiano (AOCG) subrayaron como un 40% de las pacientes con cáncer de ovario con mutación gBRCA no reportaban historia familiar de cáncer de mama u ovario (5). La conclusión de estos estudios remarcan como este análisis debería ser ofrecido a toda paciente afecta de un carcinoma de ovario de alto grado independientemente de la edad, la sensibilidad a platino o la historia familiar dado el impacto del conocimiento del estado de BRCA germinal y somático en la selección de tratamientos, en el pronóstico y en el caso de la mutación germinal en la indicación de medidas de prevención de segundas neoplasias en la pacientes y del consejo genético a sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Ford D, et al. Am J Hum Genet. 1998;62(3):676-89.
2. Development of Olaparib for BRCA-Deficient Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. Tewari KS, et al. Clin Cancer Res. 2015 Sep 1;21(17):3829-3
3. Gelmon KA, et al Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12(9):852-61.
4. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a pre-planned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15(8):852-61.
5. Alsop K, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2654-63

Inmunología y cáncer. El porqué de la inmunoterapia

PEDRO BERRAONDO LÓPEZ

Programa de Inmunología e Inmunoterapia. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación Sanitario de Navarra. Pamplona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC)

El cáncer es un sistema dinámico que se adapta a través de la adquisición progresiva de distintas capacidades englobadas dentro de las señas de identidad del cáncer (1). Las terapias convencionales del cáncer, por el contrario, son sistemas estáticos que no se pueden adaptar a los mecanismos de resistencia que se generan en la célula tumoral por presión selectiva de la intervención terapéutica. La interacción entre el tumor y las terapias convencionales genera dos posibles estados: escape tumoral o eliminación del tumor (2).

El sistema inmune consiste en una red interconectada de células y moléculas solubles capaces de: a) detectar cambios bruscos que ponen en peligro el organismo; y b) generar respuestas adaptadas para suprimir o hacer el cambio compatible con la supervivencia del organismo (3). Por lo tanto, el cáncer y el sistema inmune son dos sistemas dinámicos adaptativos. Como resultado de su interacción se genera un tercer estado posible además del escape o eliminación: la latencia tumoral (2).

La inmunoterapia del cáncer permite manipular la interacción del sistema inmune y cáncer para llevar el cáncer a un estado de eliminación tumoral o de latencia. Ambos estados hacen que la inmunoterapia del cáncer pueda tener un impacto sobre supervivencia global (4).

En aquellos casos en los que no existe una inmunidad efectora antitumoral previa al tratamiento, la intervención terapéutica deberá ir encaminada a iniciar el ciclo de inmunidad y cáncer (5) a través de vacunas terapéuticas (6), transferencia adoptiva de linfocitos (7) o de tratamientos que induzcan una muerte inmunogénica de las células tumorales (8).

Por otra parte, cuando ya existe una respuesta antitumoral, el tratamiento buscará reconducir la relación del sistema inmune y el cáncer hacia el equilibrio (latencia

tumoral) o hacia la eliminación del tumor. El eje PD-1/PD-L1 es un mecanismo de control de la respuesta inmune fundamental que puede ser bloqueado mediante anticuerpos monoclonales (9). Su actividad puede ser potenciada mediante el uso de otros anticuerpos que modulan moléculas de coestímulo positivas o negativas y de fármacos que bloquean los mecanismos de escape tumoral de la acción del sistema inmune (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
2. Wilkie KP, Hahnfeldt P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy. *Cancer research* 2013;73(12):3534-44.
3. Veiga-Fernandes H, Freitas AA. The S(c)ensory Immune System Theory. *Trends in immunology* 2017;38(10):777-88.
4. Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, Kazandjian D, Khozin S, Tang S, et al. Milestone Analyses of Immune Checkpoint Inhibitors, Targeted Therapy, and Conventional Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Trials: A Meta-analysis. *JAMA oncology* 2017;3(8):e171029.
5. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321-30.
6. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547(7662):222-6.
7. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine* 2011;365(8):725-33.
8. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nature reviews Immunology* 2017;17(2):97-111.
9. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature reviews Immunology* 2017.
10. Berraondo P, Minute L, Ajona D, Corrales L, Melero I, Pio R. Innate immune mediators in cancer: between defense and resistance. *Immunological reviews* 2016;274(1):290-306.

¿Qué hemos aprendido en estos dos años del manejo del paciente con cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea de tratamiento con inmunoterapia?

EDURNE ARRIOLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

En el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la segunda línea estándar hasta hace poco tiempo ha estado basada en quimioterapia (docetaxel, pemetrexed) y en menor medida en erlotinib. Los datos de eficacia de la quimioterapia ofrecen unas tasas de respuestas inferiores al 10% y con una toxicidad no despreciable. En los últimos años, la inmunoterapia se ha establecido como una terapia eficaz en un subgrupo de pacientes con CPNM. En concreto en segunda línea, tres fármacos (nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab) tienen datos maduros de eficacia comparada con docetaxel que demuestran superioridad del fármaco anti-PD-1/PD-L1 comparada con la quimioterapia. Además de una mayor eficacia presentan mejoría del perfil de toxicidad y de la tolerancia percibida por el paciente.

En primer lugar, nivolumab, se ha comparado en dos ensayos clínicos con docetaxel, el checkmate 017 para carcinoma escamoso y el 057 para adenocarcinomas. En estos estudios, se observa un beneficio en supervivencia global respecto a docetaxel para ambas histologías, con una tasa de supervivencia a 3 años de entre un 16-18% (Fig. 1). Este beneficio se observa independientemente de los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor, aunque es superior en los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$. En CheckMate 017 y CheckMate 057, 26% y 23% de los pacientes que respondieron a nivolumab, respectivamente, continuaban en respuesta a 3 años de seguimiento. En los largos supervivientes no se identificaron nuevas señales de toxicidad.

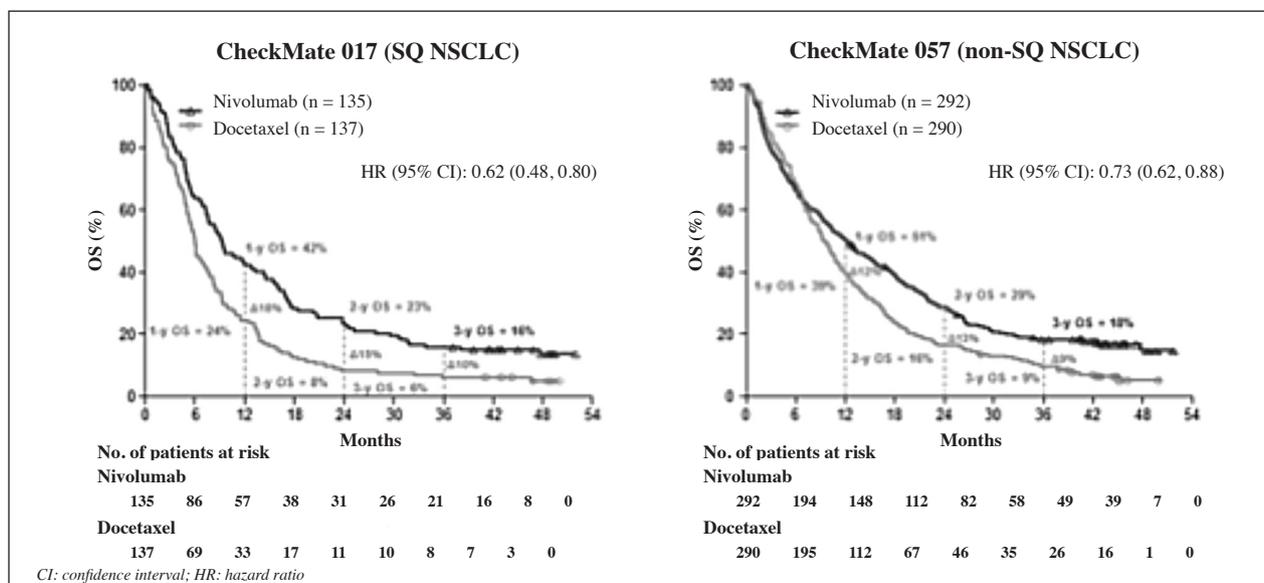


Fig. 1. Supervivencia global en los ensayos CheckMate 017 y 057 en pacientes con seguimiento mínimo de 3 años (Felip et al. ESMO 2017).

En segundo lugar, atezolizumab en el estudio fase 2 (POPLAR) donde también se compara con docetaxel, obtiene un resultado similar en todas las histologías. En seguimiento a 3 años, el porcentaje de supervivientes con atezolizumab es del 19% vs un 10% con docetaxel. Este beneficio se observa de nuevo independientemente de los niveles de PD-L1 aunque es superior en los pacientes con tumores altos expresores (IC3 o TC3) (Fig. 2). En este estudio, los supervivientes a 3 años incluían respondedores y no respondedores al atezolizumab. En el estudio fase 3 equivalente (OAK) un seguimiento a 2 años confirma la superioridad de atezolizumab frente a la quimioterapia en toda la población. En este estudio, las características de los largos supervivientes incluían pacientes mujeres, con histología no escamosa, PS 0 y pacientes que se trataron con atezolizumab más allá de la progresión.

Por último, el estudio de pembrolizumab en segunda línea o posteriores (Keynote 010) con datos de mayor seguimiento para pacientes en este caso expresores de al menos 1% de PD-L1, confirman nuevamente la superioridad de la inmunoterapia vs docetaxel. De nuevo se demuestra que a mayor expresión las diferencias en supervivencia se acentúan (Fig. 3). Tras un seguimiento mediano de 30 meses la supervivencia global de los pacientes tratados con pembrolizumab está entre un 22 y un 29% (dependiendo de la dosis) y un 12% en los pacientes tratados con docetaxel. Un análisis exploratorio de multivariantes post-hoc, del pool de los dos brazos de pembrolizumab (N=690), mostró que la histología no escamosa, niveles de LDH normal, PD-L1 mayor o

igual del 50%, ECOG PS0, raza asiática, tamaño basal del tumor ≤ 80 mm, y *EGFR* no mutado se asociaban con una más larga supervivencia en los pacientes tratados con pembrolizumab. Nuevamente, los datos de seguridad a más largo plazo no hacen prever nuevas toxicidades en los largos supervivientes.

En resumen, los fármacos anti-PD-1/PD-L1 en segunda línea son superiores a docetaxel y todos los estudios demuestran un porcentaje de pacientes entre un 15-20% que llegan a supervivencias de al menos 2-3 años. La posibilidad de identificar estos largos supervivientes es actualmente limitada, ya que son de características muy diversas aunque parece que una elevada expresión de PD-L1 en el tumor enriquece la población de ser susceptible de un mayor beneficio. Es posible que en los próximos años, los biomarcadores actualmente en desarrollo (TMB, firmas de expresión, TILs, etc.) nos ayuden a identificar los pacientes con mayor beneficio de la inmunoterapia en CNMP avanzado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Felip et al. ESMO 2017; Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Vs. Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.
2. Park et al. WCLC 2017; 3-year survival and duration of response in randomized Phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR).
3. Satouchi et al. WCLC 2017; Long-term survival in atezolizumab-treated patients with 2L+ NSCLC from the Phase III randomized OAK study.

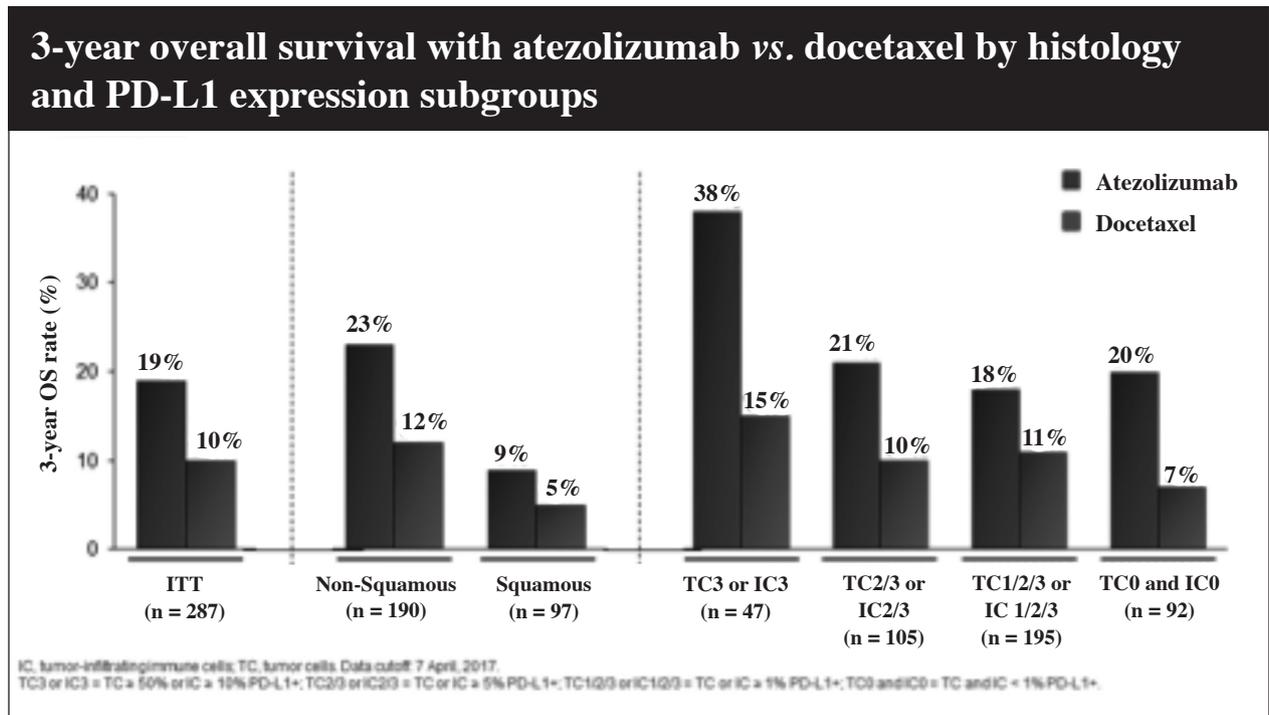


Fig. 2. Supervivencia a 3 años en el estudio POPLAR teniendo en cuenta histología y nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales y/o inmunes (Park et al. WCLC 2017).

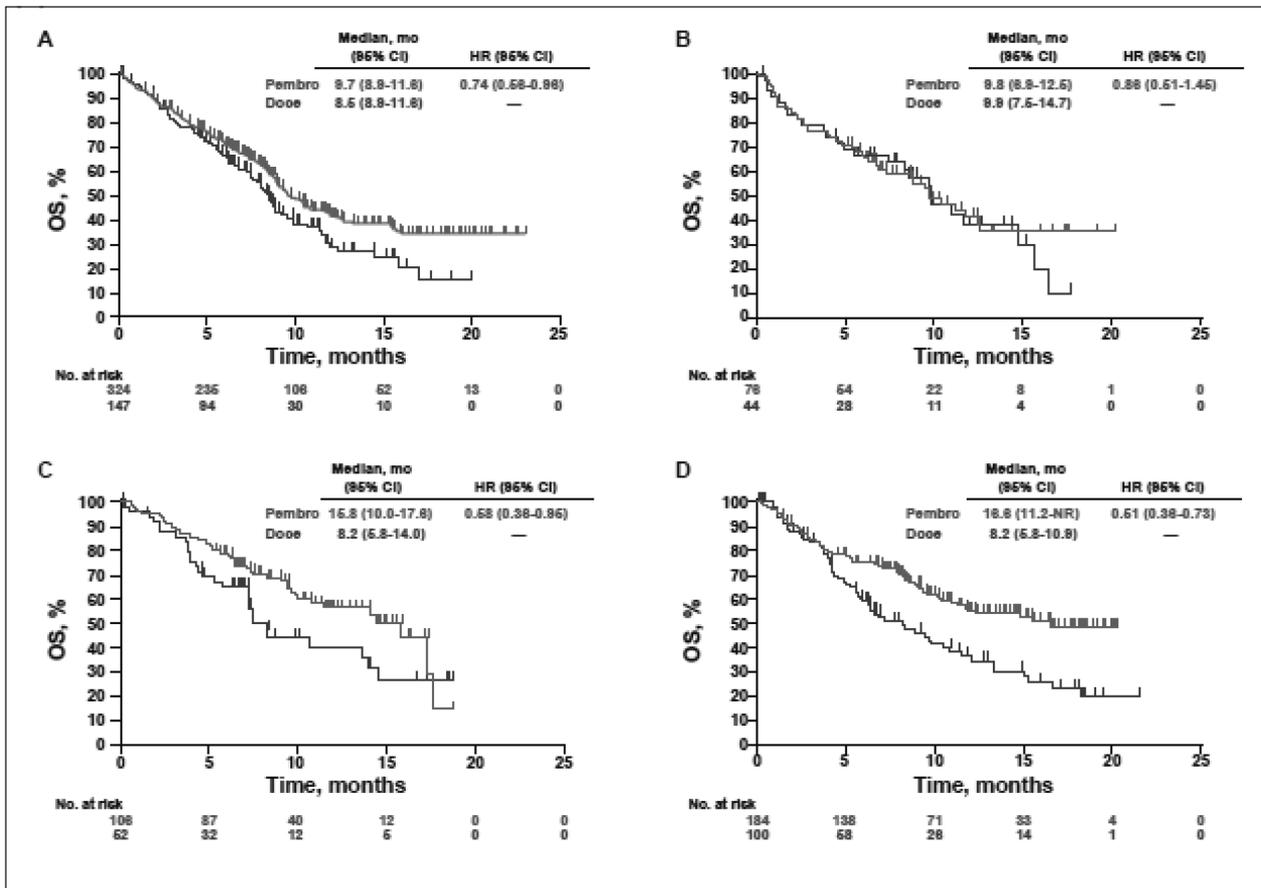


Fig. 3. Supervivencia global en pacientes del Keynote-010 por porcentaje de expresión de PD-L1 (Baas, ASCO 2017).

- Herbst et al. ASCO 2017; Factors associated with better overall survival in patients with previously treated PD-L1 expressing advanced NSCLC: Multivariate analysis of Keynote-010.
- Herbst et al., ASCO 2017; KEYNOTE-010: Factors associated with better overall survival in patients with previously treated, PD-L1-expressing advanced NSCLC: Multivariate analysis of KEYNOTE-010.
- Baas P et al., ASCO 2016; Relationship between PD-L1 expression and outcomes in the Keynote-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1 positive NSCLC.

¿Es importante la expresión de PDL1 a la hora de considerar el tratamiento de cáncer escamoso de cabeza y cuello?

RICARD MESÍA NIN

Servicio de Oncología Médica. ICO Badalona. Badalona, Barcelona

Los fármacos inmunoterápicos se están desarrollando con la finalidad de ayudar al sistema inmune a reconocer y eliminar a las células tumorales. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de ningún biomarcador eficaz que nos permite conocer que pacientes van a beneficiarse de dichos fármacos. PDL1 (*programmed death protein*) probablemente es de todos los marcadores que se están estudiando el que tenemos más disponible en la clínica.

Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa, estos se activan para eliminarla. Pero cuando una célula T es activada, también es necesaria una señal de stop que asegure que no se producirá una sobreactivación. Una de las vías por las que se regula esta activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el PD-1 (receptor de muerte programada, también conocido como CD279), presente en la superficie de las células T. Tras la activación, los linfocitos T aumentan la expresión del receptor PD-1 que les permitirá recibir la señal de desactivado. Esta señal se producirá tras la unión de este receptor a su ligando PD-L1 o PD-L2, que normalmente se expresan en la superficie de células dendríticas y macrófagos, y que provocará la reducción de la producción de citoquinas y la supresión de la proliferación de las células T. Este mecanismo ha sido integrado por varios tumores para poder bloquear el reconocimiento de los mismos mediante la expresión en su superficie de las proteínas PD-L1 y PD-L2, logrando escapar así de la acción del sistema inmune y continuar proliferando. La ruta PD-1/PD-L1 representa por tanto un mecanismo de resistencia inmune adaptativa que desarrollan las células tumorales en respuesta a la actividad anti-tumoral endógena.

La investigación translacional demostró que bloquear cualquiera de las 2 proteínas (PDL1 o PD1) incrementa la respuesta inmune antitumoral (incremento de los infiltrados linfocitarios intratumorales) favoreciendo la

inhibición del crecimiento tumoral (1). El problema con la determinación de PDL1 no solo es que sus niveles son dinámicos y por tanto cambiables a lo largo de la evolución de la enfermedad sino que cada anticuerpo desarrollado para la clínica utiliza un sistema diferente de determinación de este PDL1 y marca diferentes puntos de corte para asumir su positividad (Fig. 1), lo que nos dificulta la comparabilidad de los diferentes estudios, pero sobre todo a nivel de la práctica clínica diaria la estandarización de dicha determinación.

Los estudios preliminares en carcinoma escamoso de cabeza y cuello sugirieron que la expresión de PDL1 podría asociarse a unos mejores resultados en la enfermedad recurrente/metastásica (2). En la cohorte de expansión del estudio Keynote-012, se observó un incremento significativo de la respuesta global en los pacientes PDL1 positivo [definido como la positividad por inmunohistoquímica del PDL1 ($\geq 1\%$) en células tumorales o células mononucleadas inflamatorias].

En el primer estudio fase 3 randomizado con nivolumab en enfermedad recurrente/metastásica resistente a platinos, se demostró una reducción del riesgo de muerte del 45% en los pacientes PDL1 positivos ($\geq 1\%$ de positividad en células tumorales) en comparación de una reducción de solo el 11% de los pacientes PDL-1 negativos (3) sugiriendo que tanto la respuesta al tratamiento como la supervivencia pueden estar influenciados por la expresión de PDL1.

Posteriormente un estudio similar al anterior pero con pembrolizumab, estudio Keynote 040 (4) se demostró que pembrolizumab reduce el riesgo de muerte en un 25% en relación al tratamiento estándar (monoquimioterapia o cetuximab) en aquellos pacientes que expresan PDL1.

Recientemente, en el Congreso europeo ESMO en 2017 se han reportado resultados con anti-PDL1; el estudio Hawk (5) es un estudio fase 2 con exclu-

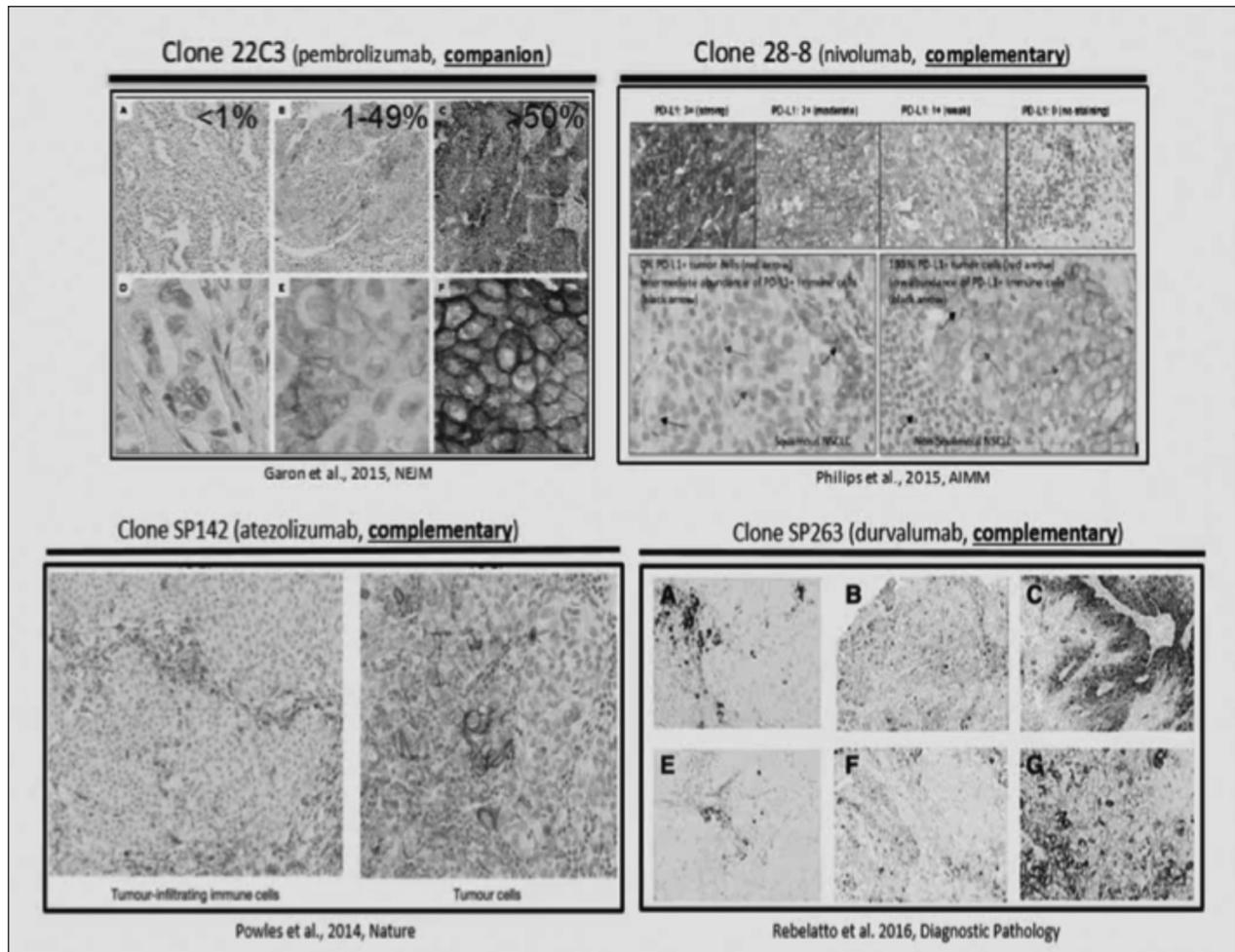


Fig. 1. Diferentes anticuerpos (inmunohistoquimia) se utilizan para la determinación de PDL1 según el fármaco utilizado.

sivamente pacientes en segunda línea de enfermedad recurrente/metastásica con PDL1 enriquecidos (punto de corte del 25%) y tratados con Durvalumab. Aunque no existe suficiente seguimiento para evaluar el porcentaje de largos supervivientes, los resultados aportados (Tabla I) no parecen superar los resultados de eficacia obtenidos con otros antiPD1/PDL1 en la población

general. Los primeros pacientes tratados con Atezolizumab (6) fueron inicialmente no seleccionados por PDL1 y posteriormente si (punto de corte > 5%), al ser muy pocos pacientes es difícil evaluar unos resultados que favorecen para los PDL1 positivos la tasa de respuesta pero no la supervivencia a 1 y 2 años. En la tabla II se presenta un resumen de los resultados obtenidos hasta

TABLA I
RESUMEN DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA APORTADOS EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA CON LOS ANTIPD1/PDL1.

	<i>Pacientes, n</i>	<i>Tasa respuesta</i>	<i>Mediana SLP, meses</i>	<i>SG a 1 año</i>	<i>SG a 1 año para PDL1+</i>
Nivolumab (3)	240	13%	2.0	36%	33%
Pembrolizumab (2,4)	247	15%	2.1	37%	40-46%
Durvalumab (5)	174	15%	2.1	33%	33%
Atezolizumab (6)	32	22%	2.6	36%	34%

ahora con los diferentes anticuerpos en la enfermedad recurrente/metastásica.

En conclusión, en cáncer de cabeza y cuello parece que la determinación de PDL1 permite identificar los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de los tratamientos con antiPD1/PDL1, aunque los resultados son aún no son definitivos. De todas maneras sigue habiendo pacientes PDL1 negativos que también se benefician y por tanto requeriremos de otros biomarcadores, de la suma de varios biomarcadores y de los factores pronósticos clínicos para elegir los pacientes candidatos a estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ribas A, Tumeo PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/L1 blockade. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):4982-4.
2. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al: Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016.
3. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
4. Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra MJ, Ahn A, et al. Pembrolizumab (pembro) vs. standar of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Ann Oncol* 28:abstr LBS45_PR, 2017.
5. Dan P. Zandberg, Alain Algazi, Antonio Jimeno, et al. Durvalumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: preliminary results from a single-arm, phase 2 study. *Ann Oncol* 2017;28(5):v372-v394.
6. Bahleda R, Braiteh FS, Balmanoukian AS, et al. Long-term safety and clinical outcomes of atezolizumab in head and neck cancer: phase Ia trial results. *Ann Oncol* 2017;28(5):v372-v394.

Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

JULIO LAMBEA SORROSAL, NATALIA ALONSO MARÍN

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

Los tumores de cabeza y cuello recurrentes/metastásicos (R/M). No han disfrutado de un desarrollo terapéutico prolijo a diferencia de otras patologías. El metotrexato o la combinación con platino ha sido el tratamiento estándar durante años hasta 2008, año en el que se publica en *New England Journal of Medicine* el estudio EXTREME (1) primer ensayo fase III que muestra beneficio en supervivencia global en primera línea de cáncer de cabeza y cuello R/M. Este aumento es atribuible al cetuximab, que se añade a la combinación de platino y 5-fluoracilo y al posterior mantenimiento con dicho fármaco hasta progresión. Se consiguió una mediana de supervivencia global de 10,1 meses. La tasa de respuestas del estudio fue considerable, 36% de los pacientes. Sigue siendo el estándar de tratamiento en primera línea R/M.

Una vez que la enfermedad se convertía en refractaria a platino no existía un tratamiento estándar, hasta que en 2016 la FDA aprueba dos fármacos inhibidores PD-1, lo que supone la llegada de la nueva inmunoterapia al arsenal del tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello. En Abril del 2016 se aprueba por la FDA nivolumab para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos refractarios a cisplatino tras conocer los resultados del estudio fase III Check-Mate 141 comunicados en el AACR (American Association Cancer Research) por Ferris (Universidad de Pittsburgh), revisando finalmente dicha indicación en noviembre del 2016, tras la publicación en *New England Journal of Medicine* (2). En agosto del 2016 la FDA aprueba pembrolizumab como tratamiento para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello R/M después de la progresión a quimioterapia basada en platino basándose en los resultados del estudio fase Ib KEYNOTE-012 debido a los datos de supervivencia global en pacientes respondedores. No existen por el momento estudios comparativos entre los dos.

Se trata de dos inhibidores “check-point” que evitan el escape inmunológico de las células tumorales actuando sobre PD-1. El estudio con el nivolumab se trata de un ensayo pivotal fase III, en el que los pacientes que habían fracasado a un régimen basado en platino en los 6 meses siguientes al tratamiento inicial fueron asignados al azar a nivolumab o un tratamiento que el investigador podía elegir entre docetaxel, metotrexato o cetuximab. Existió un beneficio en supervivencia global (SG) de 7,5 meses de mediana frente a 5,1 meses pero lo verdaderamente impactante fue que un 36% de los pacientes se mantenían vivos al año de iniciar el tratamiento frente a un 16,6%. Se han actualizado datos de esta combinación en el congreso ASCO 2017 presentando mediana de SG de 7,7 meses frente a 5,1 meses del brazo control (Fig. 1). Se consiguió una tasa de respuestas del 13,3% frente a 5,8%. La expresión de PD-L1 $\geq 0 = 1\%$ en células tumorales mejora los resultados de supervivencia y tasa de respuestas pero en los pacientes con menor expresión también se mantiene el beneficio frente al brazo control. En cuanto al estudio del subgrupo de pacientes tratados en situación previa a segunda línea (tras platino en enfermedad locorregional) corrobora la efectividad de

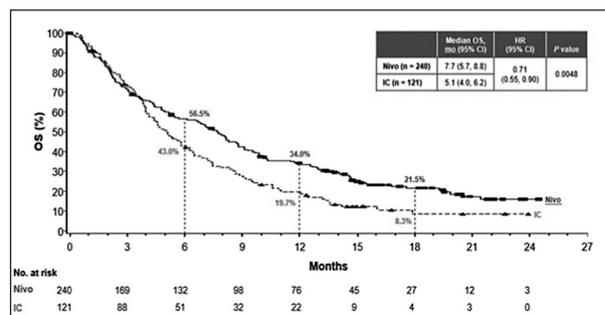


Fig. 1. Supervivencia global en estudio Check-Mate 141 actualizada a 18 meses.

nivolumab. Se presentaron datos de pacientes que habían recibido tratamiento con cetuximab previo y presentaban una tendencia a peores resultados que los que no habían recibido cetuximab previo.

Pembrolizumab consiguió la indicación por la FDA con la presentación conjunta en ASCO 2016 de los datos publicados del estudio fase IB (3,4). El estudio fase IB KEYNOTE-012 estaba formado por 2 cohortes de pacientes, la primera, de 60 pacientes, con dosis ajustada a superficie corporal y administración cada 2 semanas. La segunda con dosis plana de 200 mg cada 3 semanas. La duración del tratamiento fue como máximo de 24 meses. A nivel global se obtuvo una mediana de SG de 8 meses, permaneciendo vivos un 38% de los pacientes al año de iniciar el tratamiento. Resultó también muy llamativo que el 24% de los pacientes que respondieron presentaron una respuesta completa y el 65% de los respondedores permanecían en respuesta en el momento de la publicación de los datos. Estos datos fueron confirmados en el fase II (KEYNOTE-055) (5).

En el congreso ESMO 2017 se presentan los resultados del estudio KEYNOTE-040 de diseño muy similar al fase III de nivolumab (Fig. 2). El diseño estadístico fue muy ambicioso pretendiendo definir claramente la efectividad del tratamiento en distintos subgrupos de pacientes en base a factores como la expresión de PD-L1 y otros, por lo que la p requerida era de 0,0175 para considerarse positivo. Desafortunadamente, a pesar de que existe una

clara tendencia al beneficio en supervivencia global para el brazo de pembrolizumab (8,4 vs. 7,1 meses) la p fue de 0,02 (no significativa en este estudio) (6). Asimismo se observó una tendencia al aumento del beneficio en SG con pembrolizumab en los tumores que expresaban más del 1% y sobre todo más del 50% de PD-L1.

Múltiples estudios con otros inhibidores *check-point* están en marcha, en fase III en algunos casos, en pacientes refractarios a platino e incluso en primera línea. Conocemos los primeros datos de anti-PD1 en combinación con epacadostat (anti IDO-1). Comienzan a desarrollarse estudios con inmunoterapia en enfermedad localmente avanzada como adyuvancia o concomitante con tratamiento radical.

También se revisan otros fármacos con distinto mecanismo de acción inmune que están en ensayo actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127
2. Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas D, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867
3. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956-65.
4. Chow LQM, Haddad R et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients with Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3838-45.
5. Bauml J, Seiwert T, Pfister DG, Worden F, Liu S, Gilbert J, et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2016;34:6011
6. Cohen EEW, Harrington KJ, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. Presented at ESMO 2017 Congress. September 8-12, 2017.

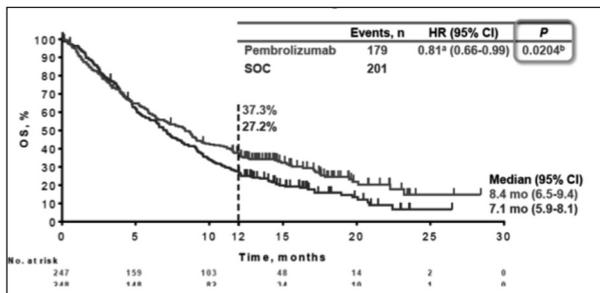


Fig. 2. Supervivencia global en estudio KEYNOTE-040.

El valor de la selección de pacientes en cáncer de pulmón

JORDI REMÓN MASIP

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona

En pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña avanzado, los anticuerpos monoclonales anti-PD(L)1 han demostrado su eficacia como tratamiento en segunda línea en 4 estudios randomizados fase III (CheckMate 017&057, KEYNOTE010, y OAK) al obtener un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia comparado con docetaxel (1 estudio seleccionando los pacientes según expresión de PD-L1 de al menos un 1%); y en primera línea entre pacientes con tumores con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), un estudio fase III (KEYNOTE024) ha demostrado que un anti-PD1 aumenta las respuestas (RR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) respecto a un doblete de platinos (1). Las combinaciones de anti-PD(L)1 con anti-CTLA4 o quimioterapia en primera línea no han sido aún validadas en estudios fase III. Recientemente un estudio fase III ha demostrado beneficio en RR, SLP, y SG con una combinación de anti-PD-L1, bevacizumab y carboplatino/paclitaxel respecto a la combinación de quimioterapia con bevacizumab como tratamiento de primera línea (2). Sin embargo, el coste económico, el incremento de la toxicidad y el hecho que el estudio no incluyese un brazo de anti-PD-L1 en monoterapia así como el hecho que el mayor beneficio de la combinación en pacientes con tumores con moderada o alta expresión de PD-L1 (~35% de los pacientes incluidos) dificulta contextualizar el estudio en la estrategia terapéutica actual y puede limitar su aplicabilidad en la práctica habitual.

No cabe duda que los anti-PD(L)1 han cambiado la estrategia terapéutica de los pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña. Sin embargo, dado que el 80% de los pacientes no se benefician de estos tratamientos segunda línea, que existe un 14% de riesgo de hiper-progresores con los anti-PD(L)1 (3) y que sólo un tercio de los pacientes podrían beneficiarse del anti-PD1 en monoterapia (1); es importante poder encontrar factores predictivos que ayuden a optimizar y seleccionar

a los pacientes que pueden beneficiarse de dichos tratamientos.

La expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica se ha asociado a mayor eficacia de los anti-PD(L)1 en cáncer de pulmón (4). A pesar de sus resultados controvertidos y restricciones basadas en las respuestas observadas en algunos tumores PD-L1 negativos, actualmente se considera un biomarcador predictivo de eficacia útil (5), y una prueba de su valor como biomarcador positivo es el estudio anteriormente mencionado KEYNOTE 024. El valor predictivo de la expresión de PD-L2 está menos validado (6).

El cáncer de pulmón se caracteriza por una elevada prevalencia de mutaciones somáticas, y técnicas recientes han permitido cuantificarlas, estableciendo el “tumor mutational burden (TMB)”. En cáncer de pulmón se ha asociado el TMB elevado con una mayor beneficio a los anti-PD(L)1 en primera y segunda línea (7). A pesar de los datos prometedores de TMB como potencial biomarcador es necesario su validación de forma prospectiva, establecer la plataforma más coste-efectiva para su determinación y validar otras técnicas no invasivas para su cuantificación como la biopsia líquida (8).

Los biomarcadores sanguíneos o plasmáticos son de gran interés dada su accesibilidad. Recientemente se ha presentado un índice predictivo de la eficacia de los anti-PD(L)1 en una cohorte de cáncer de pulmón basado en la ratio neutrófilos/ (leucocitos-neutrófilos) (dNLR) y niveles de LDH. Los pacientes con una ratio ≥ 3 y unos niveles elevados de LDH basales, se asociaban con resistencia a la inmunoterapia y además podían monitorizarse de forma dinámica (9). Su validación sería importante ya que podría ser una herramienta útil, fácil y económica previo al inicio del tratamiento para descartar qué pacientes no se beneficiarían de dichos tratamientos. Otros biomarcadores sanguíneos como la expresión de IL6, IDO, FoxP3 entre otros, no están aún validados (7).

Las firmas inmunogénicas, especialmente aquellas inducidas por el interferón gamma, pueden ser unos biomarcadores predictivos de la eficacia de los anti-PD(L)1 (6,10). Sin embargo, es preciso una validación prospectiva y establecer su aplicabilidad en la práctica habitual.

Los parámetros clínicos también son de ayudar a la hora de seleccionar los pacientes, y aquellos con mal estado general, con elevada carga tumoral, o progresión como mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea no serían candidatos óptimos a un tratamiento con anti-PD(L)1 en segunda línea (11).

Ante el coste económico y que la durada de tratamiento es a priori hasta progresión, sería imprescindible validar de forma prospectiva estos potenciales biomarcadores predictivos en los ensayos clínicos en marcha con inmunoterapia sola o en combinación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remon J, Besse B, Soria J-C. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? *BMC Med* 2017;15:55. doi:10.1186/s12916-017-0819-3.
2. Reck M, Socinski A, Capuzzo F. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150)*. *Annals of Oncology* 2017 n.d.;28.
3. Ferrara R, Caramella C, Texier M, Audigier-Valette C, Tessonnier L, Mezquita L, et al. MA 10.11 Hyperprogressive Disease (HPD) Is Frequent in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (Pts) Treated with Anti PD1/PD-L1 Agents (IO). *Journal of Thoracic Oncology* n.d.;12:S1843. doi:10.1016/j.jtho.2017.09.541.
4. Herzberg B, Campo MJ, Gainor JF. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2017;22:81-8. doi:10.1634/theoncologist.2016-0189.
5. Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, Rakshit S, Pennell NA, Stevenson J, et al. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Ligand (PD-L1) Expression in Solid Tumors As a Predictive Biomarker of Benefit From PD-1/PD-L1 Axis Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precision Oncology* 2017:1-15. doi:10.1200/PO.16.00030.
6. Remon J, Chaput N, Planchard D. Predictive biomarkers for programmed death-1/programmed death ligand immune checkpoint inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2016;28:122-9. doi:10.1097/CCO.0000000000000263.
7. Voong KR, Feliciano J, Becker D, Levy B. Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2017;5:376. doi:10.21037/atm.2017.06.48.
8. Gandara DR, Kowanzet M, Mok TSK, Rittmeyer A, Fehrenbacher L, Fabrizio D, et al. 1295O Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Annals of Oncology* 2017;28:mdx380-mdx380. doi:10.1093/annonc/mdx380.
9. Mezquita L, Auclin E, Charrier M, Ferrara R, Caramella C, Planchard D, et al. MA 05.03 The Early Monitoring of Derived Neutrophil-To Lymphocyte Ratio (dNLR) Could Be a Surrogate Marker of Benefit of Immunotherapy in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* n.d.;12:S1815-6. doi:10.1016/j.jtho.2017.09.480.
10. Prat A, Navarro A, Paré L, Reguart N, Galván P, Pascual T, et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res* 2017;77:3540-50. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-3556.
11. Peters S, Cappuzzo F, Horn L, Paz-Ares L, Borghaei H, Barlesi F, et al. OA03.05 Analysis of Early Survival in Patients with Advanced Non-Squamous NSCLC Treated with Nivolumab vs Docetaxel in CheckMate 057. *Journal of Thoracic Oncology* n.d.;12:S253. doi:10.1016/j.jtho.2016.11.241.

Cambio de paradigma del manejo del cáncer renal en segunda línea de tratamiento: largos supervivientes

BEGOÑA PÉREZ VALDERRAMA

Servicio Oncología Médica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

El carcinoma renal metastásico (CCRm) es una enfermedad incurable que requiere tratamiento sistémico. En los últimos años, varios tratamientos diana han sido aprobados para el tratamiento de primera línea del CCRm (sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab + IFN- α en pacientes con carcinoma de riesgo favorable e intermedio, dado que aumentan SLP frente a IFN- α , y temsirolimus en pacientes de pobre riesgo, dado que aumenta la SG) (1-5) (Tabla I). En segunda línea disponíamos de dos fármacos aprobados para el tratamiento de pacientes tras fallo a un antiangiogénico previo. Everolimus se comparó frente a placebo en el ensayo fase III RECORD-1 en 416 pacientes que habían progresado a 1 o 2 inhibidores de tirosín-kinasa, demostrando beneficio significativo en SLP (4.9 meses *vs.* 1.87 meses respectivamente, HR 0.33, $p < 0.001$) (6). Axitinib se comparó frente a sorafenib en el ensayo fase III AXIS, donde 723 pacientes que habían progresado a un tratamiento previo, demostrando un beneficio de axitinib en SLP (6.7 meses *vs.* 4.7 meses, HR 0.66, $p < 0.0001$) (7).

En el año 2016 se aprobaron dos nuevas pequeñas moléculas inhibidoras de VEGFR para el tratamiento de segunda línea tras fallo a terapia antiangiogénica previa al demostrar ambos un beneficio en SG en esta población de pacientes. Cabozantinib, un inhibidor oral de VEGFR, AXL y MET se comparó frente a everolimus en un ensayo fase III con 658 pacientes con carcinoma renal metastásico en progresión a 1 o 2 tratamientos previos anti-VGFR. Cabozantinib demostró un beneficio significativo en SG frente a everolimus (21.4 meses *vs.* 16.5 meses, HR 0.66, $p = 0.00026$) (8). La asociación de lenvatinib + everolimus asimismo demostró un beneficio significativo en SLP en un ensayo fase II con 153 pacientes (14.6 meses *vs.* 5.5 meses, HR 0.40, $p = 0.0005$), así como un aumento de SG, si bien este último no fue significativo (25.5 meses *vs.* 15.4 meses, HR 0.59; $p = 0.065$) (9) (Tabla II).

Lamentablemente, aunque todos estos agentes cambiaron el panorama del CCRm, la resistencia al tratamiento es inevitable, y aparece generalmente durante

TABLA I
RESULTADOS DE TERAPIAS DIANA EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>RG (%)</i>	<i>SLP (me)</i>	<i>SG (me)</i>
Sunitinib <i>vs.</i> IFN- α	750	47 <i>vs.</i> 12	11.0 <i>vs.</i> 5.0	24.4 <i>vs.</i> 21.8
Bevacizumab + IFN- α <i>vs.</i> IFN- α + placebo	649	31 <i>vs.</i> 12	10.4 <i>vs.</i> 5.5	23.2 <i>vs.</i> 21.3
Bevacizumab + IFN- α <i>vs.</i> IFN- α	732	25.2 <i>vs.</i> 13.1	8.4 <i>vs.</i> 4.9	18.3 <i>vs.</i> 17.4
Pazopanib <i>vs.</i> placebo	233	32 <i>vs.</i> 3	11.1 <i>vs.</i> 2.8	NA
Pazopanib <i>vs.</i> sunitinib	1100	31 <i>vs.</i> 25	10.5 <i>vs.</i> 10.2	28.4 <i>vs.</i> 29.3
Temsirolimus <i>vs.</i> IFN- α	626	8.6 <i>vs.</i> 4.6	3.8 <i>vs.</i> 1.9	10.9 <i>vs.</i> 7.3

RG: respuesta global; SLP: supervivencia libre de progresión (meses). SG: supervivencia global; me: meses; vs.: versus.

TABLA II
RESULTADOS DE TERAPIAS DIANA EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>RG (%)</i>	<i>SLP (me)</i>	<i>SG (me)</i>
Everolimus vs. placebo		1 vs. 0	4.9 vs. 1.9	14.8 vs. 14.4
Axitinib vs. sorafenib	361	19 vs. 9	6.7 vs. 4.7	20.1 vs. 19.2
Cabozantinib vs. nivolumab	330	17 vs. 3	7.4 vs. 3.9	21.4 vs. 16.5
Lenvatinib + everolimus vs. everolimus	51	43 vs. 6	14.6 vs. 5.5	25.5 vs. 15.4

RG: respuesta global; SLP: supervivencia libre de progresión (meses). SG: supervivencia global; me: meses; vs.: versus.

el primer año de tratamiento, con respuestas de corta duración y supervivencias que no superan en ningún caso los 22 meses.

Una de las características típicas del carcinoma renal es su inmunogenicidad. Ya habían sido descritas regresiones espontáneas de lesiones metastásicas tras la nefrectomía, y se habían comunicado respuestas completas duraderas con IL-2 previo a la aparición de las terapias diana.

Uno de los mecanismos de resistencia del tumor, además de la disfunción de la señalización de los linfocitos T, es el desarrollo de los “puntos de control” inmunológico en el tumor, que le ayudan a evadir la respuesta inmune específica. Nivolumab es un anticuerpo inhibidor de PD-1 que bloquea selectivamente la interacción entre PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, lo cual incrementa la función de los linfocitos T antitumoral. En un ensayo fase I que incluía 34 pacientes con CCRm, nivolumab demostró respuestas globales en un 29%, con una duración de la respuesta mayor de 12 meses, así como un perfil manejable de toxicidad (10). Posteriormente, 168 pacientes con CCRm previamente tratados con hasta 3 terapias previas recibieron nivolumab a diferentes dosis en un ensayo fase II. Las respuestas globales comunicadas fueron del 21.6%, con una duración de la respuesta de 23 meses y un 40% de los pacientes con respuestas mantenidas más allá de los 24 meses (11). En el año 2016 se publicaron los resultados del estudio fase III con 821 pacientes con CCRm tratados previamente con 1-2 antiangiogénicos randomizados a recibir nivolumab 3 mg/kg/2 semanas frente a everolimus a dosis estándar. La mediana de SG fue de 25 meses frente a 19.8 meses con everolimus (HR 0.73, $p=0.002$). Las respuestas globales fueron más frecuentes con nivolumab (25% vs. 5%). No hubo diferencias, sin embargo, en SLP (4.6 meses vs. 4.4 meses, HR 0.88, $p=0.11$). De nuevo las respuestas fueron duraderas con nivolumab (mediana en torno a 12 meses); un 31% de pacientes tratados con nivolumab presentaba respuesta mantenida durante más de 12 meses (12).

Cuando se analizan los datos de los pacientes que se trataron en el ensayo fase II, se observa que aquellos pacientes que continuaron tratamiento con nivolumab

a pesar de la progresión de la enfermedad presentaban datos de eficacia superiores a los pacientes que suspendían el tratamiento a la progresión, con mediana de SG de 30.5 meses frente a 15.2 meses, respectivamente (13). Cuando se analizan los datos del ensayo fase III, de nuevo la SG es superior en aquellos pacientes que continúan tratamiento frente a los que lo suspenden (28.1 meses frente a 15 meses) (14,15). Todos estos datos sugieren beneficio de nivolumab a pesar de progresión radiológica medida por criterios RECIST convencionales, criterios que no parecen adecuados para medir eficacia con este tipo de fármacos, lo cual nos lleva a la necesidad de idear herramientas específicas para medir la eficacia real a la inmunoterapia actual.

Así, nivolumab en 2ª línea de tratamiento de CCRm presenta beneficio en SG, con medianas de supervivencia mayores de 2 años, respuestas globales muy duraderas y probable beneficio en supervivencia a pesar de la progresión radiológica medida por criterios convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
3. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137-43.
4. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1287-96.
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.
7. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal

- cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-9.
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
 9. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-82.
 10. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2013-20.
 11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430-7.
 12. Motzer RJ, Escudier B, MacDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;373(19):1803-13.
 13. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression. A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1179-86.
 14. Weinstock C, Maher VE, Zhang L, et al. FDA analysis of treatment beyond disease progression disease in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus. *J Clin Oncol* 2016;34(4508).
 15. Escudier BJ, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment beyond progression with nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study. *J Clin Oncol* 2016;34(4509).

La inmunoterapia como cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer urotelial

JOSÉ ÁNGEL ARRANZ ARIJA

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

INTRODUCCIÓN

La supervivencia global (SG) a 5 años para el conjunto de los pacientes con carcinoma de vejiga es del 77%, si bien esto es debido a que la mayoría de los pacientes tienen un tumor no musculo infiltrante, cuya SG a 5 años es del 96%. El tratamiento de los tumores musculo infiltrantes se basa en la cistectomía radical, acompañado o no de quimioterapia (QT) perioperatoria. La SG a 5 años para pacientes con tumores localizados en vejiga es del 70%, cae hasta el 34% para aquellos con extensión extravesical. Con QT basada en platino como tratamiento estándar para la enfermedad metastásica, se consigue una mediana de SG en torno a 12-14 meses, con una SG a 5 años en torno al 6% (1). No obstante, hasta un 40% de los pacientes no están en condiciones de recibir cisplatino, y reciben en su lugar carboplatino, que en general se considera menos eficaz. Finalmente, solo un 10% de los pacientes responden a una segunda línea con QT, habitualmente durante un corto espacio de tiempo. La mediana de SG en esta situación es de 7 meses.

Todo este panorama terapéutico está siendo rápidamente modificado tras la llegada de la inmunoterapia, especialmente inhibidores de los puntos de control inmunológicos. La razón para ello es que el carcinoma urotelial es claramente inmunogénico, y expresa un fenotipo inflamatorio con expresión de PD-L1 (sugestivo de inmunotolerancia) en un 20-30% de los casos (2). En esta presentación se revisa sólo el cambio de paradigma que se ha experimentado en el tratamiento de segunda línea de la enfermedad metastásica, para el que recientemente la EMA ha aprobado tres fármacos que se revisan a continuación. Los demás escenarios se tratarán en la siguiente presentación.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un Ac monoclonal IgG4 completamente humano anti PD-1. En un estudio phase I-II nivolumab

mostró un 24.4% de respuestas (IC95%: 15.3-35.4) en pacientes que habían recibido varias líneas previas, y de forma independiente a la expresión de PDL1 (3). En el estudio fase II multicéntrico de un solo brazo Checkmate 275, se incluyeron 270 pacientes con carcinoma urotelial metastásico en progresión al menos a una línea de QT, que recibieron nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, deterioro clínico, toxicidad inaceptable u otras razones definidas por el protocolo. Se consiguió el objetivo de superar el porcentaje de respuesta global (RG) obtenido con QT de forma clásica. Se obtuvo una RG del 19,6% (IC 95% 15.0 - 24.9) de la población total; 28,4% (IC 95% 18.9 - 39.5) en los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$, 23,8% (IC 95% 16.5 - 32.3) en los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y 16,1% (IC 95% 10.5 - 23.1) en los pacientes con PD-L1 $<1\%$. Se observó un 18% de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento, sobre todo astenia y diarrea grado 3. Con una mediana de seguimiento de 7 meses, las medianas de SLP y SG en la población completa fueron de 2 y 8.74 meses respectivamente, y la mediana de SG en pacientes con PDL1 $\geq 1\%$ fue de 11.3 meses (4) (Fig. 1).

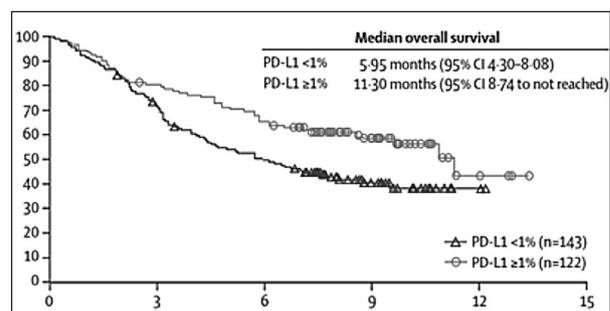


Fig. 1. Supervivencia global en función de la expresión de PDL1 en células tumorales.

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab es un anticuerpo IgG1 humanizado que se une selectivamente a PD-L1 e impide su interacción con PD-1 y B7-1, pero no entre PD-L2 y PD-1. Tras demostrar respuestas duraderas en un estudio de fase I (cohorte de pacientes con cáncer de vejiga metastásico), con mejores respuestas en pacientes con niveles más altos de expresión de PD-L1 en las células inflamatorias (IC) peritumorales, se diseñó un estudio fase II de un solo brazo, en pacientes con enfermedad avanzada en progresión tras una primera línea de QT. Los pacientes recibieron atezolizumab (1200 mg iv cada 3 semanas) con el objetivo de analizar la respuesta global (RG) por revisión independiente según RECIST v1.1 (5). Se incluyeron 315 pacientes clasificados según el porcentaje de IC en IC0 (<1%), IC1 ($\geq 1\%$ y < 5%), e IC2/3 ($\geq 5\%$). Se obtuvo una RG del 15% en la serie completa (15%), que fue mayor en pacientes IC2/3 (27%), o IC1/2/3 (18%). Se pudo comprobar también en esta serie el valor predictivo de la carga mutacional y de los subtipos intrínsecos del TCGA. La tolerancia fue buena, con solo un 5% de efectos adversos grado 3-4 relacionados con el sistema inmunitario. Con una mediana de seguimiento de 11,7 meses, la mediana de SLP fue de 2.1 meses, similar en todos los subgrupos, y mediana de SG fue de 7.9 meses en la población total, 8.8 meses en IC1/2/3, y 11.4 meses en los pacientes IC2/3.

Tras estos resultados se llevó a cabo el estudio fase III IMvigor211 que comparó atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas vs. QT (vinflunina, paclitaxel o docetaxel). Se estratificó en función de expresión de PDL1, tipo de QT, metástasis hepáticas, y número de factores pronósticos. El objetivo principal fue SG, testado de forma jerárquica inicialmente en pacientes IC2/3, y si fuera positivo, posteriormente en pacientes IC1/2/3, y en la población por intención de tratamiento (ITT). Se incluyeron 931 pacientes. En la población IC2/3 (n=234), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG entre atezolizumab y QT con medianas de 11.1 m (IC95% 8.6-15.5) vs. 10.6 m (8.4-12.2; n=118) y un HR estratificado de 0.87 (IC95% 0.63-1.21, p=0.41), por lo que el diseño no permitió testar las hipótesis posteriores.

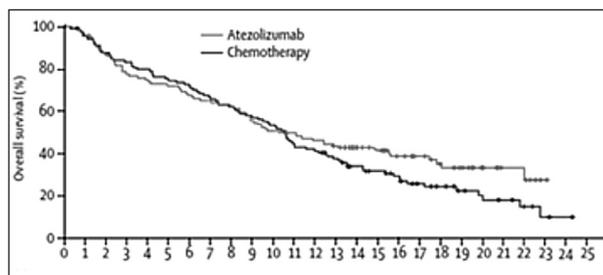


Fig. 2. SG en el estudio fase III de atezolizumab vs. quimioterapia en 2ª línea.

Tampoco hubo diferencias en RG en esta subpoblación (23% vs. 22%). La duración de las respuestas fue significativamente mayor con atezolizumab.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es también un Ac monoclonal IgG4 humanizado anti PD-1. En un estudio fase I multicohorte (KEYNOTE 012) se utilizaron dosis de 10 mg/Kg cada 2 semanas hasta progresión, toxicidad o 24 meses de tratamiento. Se requirió positividad de al menos 1% para PD-L1 en las células tumorales o en el estroma tumoral. Como parte de un estudio, se incluyeron 33 pacientes con tumores uroteliales, de los que 27 fueron evaluables. Se obtuvo un 25% de RG, que fue del 29-33% en el subgrupo con expresión de PDL1, y del 0% en pacientes sin expresión de PDL1 en tumor o células del infiltrado inflamatorio tumoral. Con una mediana de seguimiento 13 meses se obtuvo una RG del 26%. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron astenia, y edema periférico, y hubo un 15% de pacientes con eventos grado 3 relacionados con el tratamiento.

Con estos resultados se puso en marcha el estudio fase III Keynote 045 (6), que comparó pembrolizumab en monoterapia (200 mg cada tres semanas), frente a QT estándar a elección del investigador (paclitaxel, docetaxel, o vinflunina) en pacientes con enfermedad metastásica en progresión tras una QT previa basada en platino. Los objetivos principales fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y SG. En el segundo análisis preespecificado, no se encontraron diferencias significativas en SLP (HR: 0.98; IC95%: 0.81 - 1.19; p = 0.42), pero sí en SG a favor de pembrolizumab en la población total, con una mediana de 10.3 m (IC95%: 8.0 - 11.8) vs. 7.4 m (IC95%: 6.1 - 8.3), y un HR de 0.73 (IC95%: 0.59 - 0.91; p = 0.002), con una mejor tolerancia y calidad de vida. También se demostró un incremento en RG con pembrolizumab (21.1%; IC95%: 16.4 - 26.5) vs. 11.4%; IC95% 7.9 - 15.8, p = 0.001).

La importancia de este estudio radica en que es la primera vez que tratamiento que consigue demostrar un incremento de SG frente a QT en 2ª línea en carcinoma urotelial metastásico.

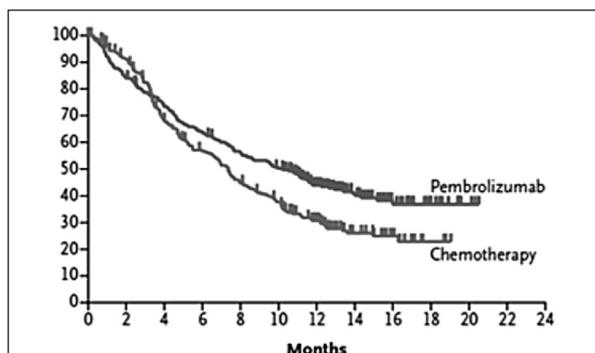


Fig. 3.

DURVALUMAB

Durvalumab es un Ac monoclonal IgG1 kappa humanizado anti PD-1 y anti CD80. En un estudio fase I en pacientes con tumores sólidos metastásicos, se identificó la cohorte de carcinoma urotelial como una población de interés, procediéndose a su expansión, como un estudio fase 1/2 multicéntrico y abierto (NCT01693562). Se administró durvalumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa durante un máximo de 12 meses, con el objetivo de analizar su seguridad, y el porcentaje de RG. En un análisis interino exploratorio de respuesta en 61 pacientes, durvalumab fue bien tolerado y asociado con actividad antitumoral, sobre todo en pacientes con alta expresión de PD-L1 ($\geq 25\%$ en las células tumorales células inmunes infiltrantes del tumor). Recientemente se han publicado los resultados actualizados con 191 pacientes (95% de los cuales habían progresado antes de 12 meses a un tratamiento con platino), y que han servido de base para su aprobación por la FDA. Se encontró una RG del 17.8% (IC 95%: 12.7% - 24.0%), y 27.6% (IC95%: 19.0% -37.5%), en tumores PDL1+, y 5.1% en PDL1 baja o negativa. La mediana de SLP y la SG global fueron de 1,5 y 18.2 meses respectivamente. Se produjo un 6,8% de eventos adversos grado $\frac{3}{4}$ relacionados con el tratamiento. Estos datos deben analizarse considerando que se trata de una población “enriquecida” en pacientes PDL1 + (51.3% según los criterios de este estudio). En cualquier caso, la positividad o negatividad para PDL1 definida como en este estudio parece un buen factor predictivo de respuesta (7).

AVELUMAB

Avelumab es un anticuerpo IgG1 completamente humano anti-PD-L1, cuya seguridad y eficacia se ha comprobado en un análisis agrupado de las dos cohortes del estudio fase I (inicial y de expansión), realizado en segunda y sucesivas líneas tras progresión a platinos,

en pacientes con carcinoma urotelial metastásico. Se administró avelumab (10 mg/kg cada 2 semanas) hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada. Se incluyeron 249 pacientes. En los 161 pacientes con al menos 6 meses de seguimiento, se objetivó una RG del 17% (IC95% 11-24%), incluyendo 6% RC. Un 8% presentaron eventos adversos grado $\frac{3}{4}$ relacionados con el tratamiento (astenia, elevación de lipasa, hipofosfatemia y neumonitis) (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (european association of urology guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:1945-52.
2. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of tumoral pd-11 expression and intratumoral cd8+ t cells in urothelial carcinoma. *Urology* 2015;85:703-06.
3. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8.
4. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Published online January 25, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
5. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
7. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
8. Átel, MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017. Published Online December 4, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2)

Nuevos retos en el tratamiento del cáncer urotelial

JOSÉ LUIS PÉREZ GRACIA

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

El tratamiento del cáncer urotelial ha experimentado grandes cambios desde la introducción de los inhibidores de PD1 y PDL1. Este tumor fue uno de los primeros en los que estos tratamientos demostraron su eficacia y también uno de los primeros en los cuales se describió la correlación de la expresión de PDL1 en células del sistema inmunológico con la actividad clínica (1).

En la actualidad existen 4 fármacos que han demostrado actividad clínica en los tumores uroteliales, y todos ellos han sido aprobados por al menos una agencia reguladora.

Atezolizumab, un inhibidor de PDL1, fue el primer fármaco que demostró actividad en pacientes con cáncer urotelial metastásico previamente tratados con quimioterapia, demostrando un 15% de respuestas globales frente al 10% de una serie histórica de comparación (2). Otra cohorte de este mismo estudio incluyó pacientes con cáncer urotelial metastásico no candidatos a recibir quimioterapia de primera línea con cisplatino, alcanzando una tasa de respuestas del 23% y una supervivencia media de 15.9 m (3). Un estudio fase III comparó atezolizumab con quimioterapia de segunda línea en pacientes con tumores uroteliales metastásicos tratados con cisplatino (manuscrito en revisión). Aunque el estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, atezolizumab se asoció a tasas de respuesta y medianas de supervivencia consistentes con las alcanzadas en los estudios fase II previos.

Pembrolizumab, un inhibidor de PD1, también ha sido ampliamente estudiado en cáncer urotelial. Un estudio fase II realizado en 31 pacientes con tumores uroteliales metastásicos con expresión de PDL1 (al menos el 10%),

tratados o no con quimioterapia previa, confirmó una tasa de respuestas del 23% (4). Otro estudio fase II, realizado exclusivamente en 370 pacientes con cáncer urotelial metastásico no candidatos a quimioterapia con cisplatino, con pembrolizumab como tratamiento de primera línea, demostró una tasa de respuestas del 24%, el 83% de ellas mantenidas a largo plazo (5). Por último, un estudio fase III comparando pembrolizumab con quimioterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes tratados previamente con platino confirmó un aumento de supervivencia global con pembrolizumab (10.3 m vs. 8.2 m, $p=0.002$) (6).

Nivolumab, un inhibidor de PD1, también ha demostrado actividad en pacientes con tumores uroteliales metastásicos tratados o no con quimioterapia previa, alcanzando un 24% de respuestas en 78 pacientes (7). Por su parte, durvalumab, un inhibidor de PDL1, alcanzó un 31% de respuestas en 61 pacientes con cáncer urotelial metastásico tratados previamente con quimioterapia (8).

Todos estos resultados han llevado a la realización de varios estudios fase III que incorporan los inhibidores de PD1 y PDL1 al tratamiento de primera línea del cáncer urotelial metastásico, y cuyos resultados probablemente cambiarán el tratamiento de primera línea de esta enfermedad (Tabla I). También se están realizando ensayos fase III en adyuvancia (NCT02450331, IMvigor 010, atezolizumab vs. observación; y NCT02632409, CheckMate 274: nivolumab vs. observación), e incluso estudios piloto en pacientes con tumores uroteliales no invasivos (Tabla II).

BIBLIOGRAFÍA

TABLA I
ESTUDIOS FASE III EN MARCHA INCORPORANDO INHIBIDORES DE PD1/ PDL1 AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS TUMORES UROTELIALES

<i>Clinicaltrials.gov</i>	<i>n</i>	<i>Brazo estándar</i>	<i>Brazo experimental</i>	<i>Objetivo primario</i>
NCT02603432 (Javelin 100)	668	Quimioterapia de 1ª línea seguida de tratamiento de soporte en pacientes con respuesta o EE	Quimioterapia de 1ª línea seguida de avelumab en pacientes con respuesta o EE	SG
NCT02516241 (Danube)	1005	Quimioterapia	Durvalumab; Durvalumab + Tremelimumab	SG/ SLP
NCT02807636 (IMVIGOR 130)	435	Gemcitabina - Platino	Gemcitabina - Platino + Atezolizumab; Atezolizumab	SG/ SLP/ Seguridad
NCT02853305 KEYNOTE-361	990	Gemcitabina - Platino	Pembrolizumab Gemcitabina - Platino + Pembrolizumab	SG/ SLP
NCT03036098 Checkmate 901	897	Gemcitabina - Platino	Nivolumab + ipilimumab Gemcitabina - Platino + Nivolumab	SG/ SLP
NCT02500121	200	Quimioterapia de 1ª línea seguida de tratamiento de soporte en pacientes con respuesta o EE	Quimioterapia de 1ª línea seguida de pembrolizumab en pacientes con respuesta o EE	SLP a 6 m

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; EE: enfermedad estable.

TABLA II
ESTUDIOS SELECCIONADOS CON INHIBIDORES DE PD1/ PDL1 EN PACIENTES CON TUMORES UROTELIALES NO INVASIVOS

<i>Clinicaltrials.gov</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Población</i>	<i>Tratamiento</i>
NCT02792192	I-II	70	High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	Atezolizumab + BCG
NCT02844816	II	143	Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer unresponsive to BCG	Atezolizumab
NCT02808143	I	27	Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	Pembrolizumab + BCG
NCT02324582	I	15	High risk superficial bladder cancer	Pembrolizumab + BCG
NCT02625961	II	260	High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer unresponsive to BCG	Pembrolizumab
NCT02901548	II	34	BCG Refractory Urothelial Carcinoma in Situ of the Bladder	Durvalumab

1. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [Internet]. Nature 2014;515:558-562. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503>
2. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 387, 2016
3. 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 389, 2017

4. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study [Internet]. Lancet Oncol 2017;18:212-20, [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081914>
5. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembro-

- lizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study [Internet]. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-92, [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485>
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma [Internet]. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26, 2017 [cited 2017 Aug 18] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>
 7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [Internet]. *Lancet Oncol* 18:312-322, 2017 [cited 2017 Aug 18] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>
 8. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer [Internet]. *J Clin Oncol* 34:3119-3125, 2016 [cited 2017 Dec 17] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269937>

Experiencia clínica de la vida real en segunda línea

ÁLVARO MONTESA PINO

Hospitales Universitarios Regional Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga

Desde el año 2006 sunitinib quedó instaurado como tratamiento estándar de primera línea en cáncer renal metastásico (1). Posteriormente los estudios RECORD-1 (2) y AXIS (3) establecieron la segunda línea de tratamiento. En el primer caso se comparó everolimus con placebo, consiguiéndose un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP), pero no en supervivencia global (SG). En el segundo caso sí hubo un comparador activo, sorafenib, e igualmente se demostró un beneficio en SLP, pero no en SG. Durante muchos años el debate se centró en cual era el tratamiento de segunda línea tras progresión a un inhibidor de tirosina-kinasa (TKI), otro TKI (axitinib) o un inhibidor de mTOR (everolimus).

En el año 2015 se publicaron dos estudios que han cambiado la práctica clínica en el cáncer renal. Se trata de dos estudios que compararon everolimus en segunda línea frente a cabozantinib (4) en un caso y nivolumab (5) en el otro. En ambos casos se alcanza un beneficio en SG estadísticamente significativo y se modifica la segunda línea de tratamiento de cáncer renal.

Estos dos nuevos fármacos presentan cada uno un perfil de toxicidad diferente, basado en su mecanismo de acción. Por un lado, cabozantinib muestra mayor aparición de efectos secundarios grado 3 o 4 que everolimus y precisa más reducciones de dosis. Las toxicidades principales son las habituales de clase con los TKI como diarrea, fatiga, náusea, síndrome palmo-plantar e hipertensión arterial (HTA). Por el otro, nivolumab es mejor tolerado que everolimus, y sus efectos adversos son inmunorrelacionados en su mayoría, como diarrea, prurito y rash.

Tenemos por lo tanto la disyuntiva actual de cual es la mejor segunda línea de tratamiento para nuestros pacientes, cabozantinib o nivolumab. Y estas son las dos opciones de tratamiento que todo oncólogo debe barajar en la segunda línea. Pero bien sabemos que no todos los pacientes son subsidiarios de recibir uno de estos dos fármacos, debido a sus perfiles de toxicidad.

Existe un subgrupo de pacientes frágiles que no toleran la toxicidad secundaria a cabozantinib. En estos pacientes podría plantearse una segunda línea con nivolumab, pero también existen pacientes que no están incluidos en los ensayos con inmunoterapia, como pacientes con enfermedades autoinmunes y aquellos con corticoides a dosis altas. Es en estos pacientes donde axitinib sigue teniendo un papel importante debido a su perfil de seguridad, sin olvidar que es un tratamiento activo, como se demuestra tanto en los estudios como en la amplia experiencia clínica acumulada a lo largo de los años.

Esto lo vamos a ilustrar con un caso clínico. Se trata de una paciente de 71 años de edad al diagnóstico, con antecedentes de artritis reumatoide en tratamiento con metotrexate y que debuta con hematuria y dolor en fosa renal derecha. Se realiza ecografía y TAC toracoabdominopélvico detectándose una masa renal derecha que se resecta mediante nefrectomía radical derecha en octubre de 2010. La anatomía patológica revela un carcinoma de células claras pT3N0M0.

A los 8 meses de la cirugía la paciente presenta metrorragia abundante con anemia severa (hemoglobina de 8 g/dl) y en las pruebas de imagen se aprecian múltiples nódulos pulmonares y una masa anexial derecha que infiltra la vagina. Se decide intervenir la masa anexial para control del sangrado y ésta se resecta en septiembre de 2011. En la biopsia se confirma como una metástasis de carcinoma de células claras.

En noviembre de 2011 inicia tratamiento de primera línea con sunitinib 50 mg en esquema habitual 4/2 presentando tras dos ciclos HTA que requiere dos fármacos para su control y astenia grado 2 que le impide desarrollar una vida normal. Se reduce la dosis de sunitinib a 37.5 mg en el mismo esquema, controlándose la astenia y consiguiendo una respuesta completa radiológica tras 4 ciclos de tratamiento. Continuamos tratamiento y tras 15 ciclos presenta progresión a nivel pulmonar y masa en

lecho quirúrgico de nefrectomía y en pelvis que desplaza recto-sigma. En este momento la paciente se desplaza ya en silla de ruedas a consecuencia de la limitación que le produce su artritis reumatoide.

En septiembre de 2013 inicia tratamiento con axitinib 5 mg cada 12 horas, persistiendo la HTA, controlada con dos fármacos antihipertensivos. La paciente alcanza de nuevo respuesta completa a nivel pulmonar y reducción de la masa de lecho quirúrgico renal y pélvico de 2.5 cm a 1.5 cm. Tras dos años de tratamiento presenta toxicidad hepática grado 2. Se inicia monitorización semanal del perfil hepático, hasta que finalmente se decide interrumpir el tratamiento por astenia grado 2, trombopenia grado 1 y neutropenia grado 3.

Finalmente se reinicia el tratamiento en octubre de 2015 con axitinib 3 mg cada 12 horas. En enero de 2017 se aprecia progresión de la enfermedad a nivel pélvico, con masa a nivel vaginal junto a intenso dolor y anemia de hasta 3.6 g/dl, requiriendo múltiples transfusiones. Se realiza múltiples estudios sin hallarse signos de sangrado

y se decide radioterapia sobre lesión vaginal y plantear tratamiento de tercera línea.

Este caso muestra una paciente no candidata a tratamiento con nivolumab por su artritis reumatoide y con fragilidad secundaria a su edad y sus antecedentes que se beneficia del tratamiento con axitinib, con una toxicidad manejable y una larga respuesta y supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
2. Motzer RJ. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
3. Rini BI. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
4. Choueiri TK. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
5. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.
6. Motzer RJ. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.

Papel de la quimioterapia en el cáncer de próstata resistente a la castración, metastásico

NURIA LÁINEZ

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

En la década de 1940, el Dr. Huggins y el Dr. Hodges fueron los primeros en demostrar que la supresión de testosterona induciendo la castración o bien quirúrgica o médica, resultaba en una respuesta de los tumores prostáticos (1). Pero si bien inicialmente la mayor parte de los pacientes respondían al tratamiento de privación androgénica, éstos acababan desarrollando resistencia a castración con progresión de enfermedad. Con el fin sobre todo de paliar el dolor óseo, surgió la necesidad de desarrollar ensayos clínicos con quimioterapia (QT).

Ya en 1950 se pusieron en marcha estudios con diferentes agentes quimioterápicos incluyendo platinos, alquilantes, antraciclinas, antimetabolitos e inhibidores de topoisomerasa en varios estudios fase II realizados a lo largo de los años con un ratio de respuestas en torno al 8,7%. Pero el beneficio de la QT en cáncer de próstata no se demostró hasta la década de los 90, en la que en un estudio fase III canadiense multicéntrico (2), la combinación de mitoxantrone más prednisona, fue significativamente superior en paliación sintomática a prednisona. A pesar de que no se hallaron diferencias en respuesta de PSA ni en SG, estos beneficios en paliación, y la ausencia de alternativas terapéuticas, llevaron a la aprobación de mitoxantrone en 1996 para los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm).

Durante los años 90, los taxanos se convirtieron en el siguiente paso lógico en la búsqueda de nuevos agentes con actividad en CPRCm. La introducción de docetaxel dio lugar a una nueva era para estos pacientes al producir por primera vez aumento de supervivencia en un estudio aleatorizado.

Docetaxel es un taxano semisintético, que estimula el ensamblaje de los microtúbulos y estabiliza su formación inhibiendo su despolimerización provocando así la muerte celular. Tras demostrar resultados prometedores

de actividad en estudios fase II en CPRCm, docetaxel fue valorado en dos estudios fase III estudio TAX 327 y estudio SWOG-9916 reflejados en tabla I (3-5). Los resultados de estos dos estudios situaron a docetaxel como nuevo estándar en primera línea de tratamiento en pacientes con CPRCm.

A pesar del beneficio obtenido con docetaxel en primera línea, no todos los pacientes responden y aquellos que lo consiguen a la larga van a experimentar progresión de enfermedad debido al desarrollo de mecanismos de resistencia. Uno de los mecanismos propuestos de resistencia a docetaxel, es el llamado de multiresistencia a fármacos, debido a la sobreexpresión del gen MDR-1, que codifica una glicoproteína de membrana P-gp que actúa como una bomba extrayendo el fármaco del interior de la célula (6,7) Cabazitaxel es un taxano de nueva generación, que al igual que docetaxel estimula el ensamblaje de los microtúbulos y estabiliza su formación inhibiendo su despolimerización. Así mismo, inhibe la señalización androgénica siendo quizás esta la razón por la que los taxanos, son los únicos agentes citotóxicos que han demostrado hasta la actualidad beneficio en SG en cáncer de próstata.

En modelos *in vitro*, cabazitaxel presenta una eficacia similar a docetaxel pero con una mejora en la eficacia en líneas celulares con sobreexpresión de P-glycoproteína. Estos datos, dan lugar al racional para testar cabazitaxel en CPRCm post-docetaxel.

Dos ensayos clínicos fase I, evaluaron la seguridad y las propiedades farmacocinéticas de cabazitaxel en varios tumores sólidos y con los datos obtenidos, se tomó la decisión de iniciar directamente el estudio fase III multicéntrico, abierto y aleatorizado conocido como estudio TROPIC. Este estudio, compara la administración endovenosa de 25 mg/m² de cabazitaxel (n=378) con mitoxantrone 12 mg/m² (n=377); ambos agentes se administraban cada 21 días y en combinación con

TABLA I
DOCETAXEL EN PRIMERA LÍNEA EN CPRCM

	Objetivos	Docetaxel 75 mg/m ² c3s + prednisona (n=335)	Mitoxantrone 12 mg/m ² c3s + prednisona (n=337)	HR	p
TAX-327	Mediana SG (m)	18,9	16,5	0.76	0,009
	Respuesta tumoral	12%	7%		0,11
	Respuesta PSA	45%	32%		< 0,001
	Respuesta dolor	35%	22%		0,01
	Objetivos	Docetaxel 60 mg/m ² c3s + estramustina (n=338)	Mitoxantrone 12 mg/m ² c3s + prednisona (n=336)	HR	p
SWOG-9169	Mediana SG (m)	17,5	15,6	0.80	0,02
	Mediana SLP (m)	6,3	3,2		< 0,001
	Respuesta tumoral	17%	11%		0,30
	Respuesta PSA	50%	27%		< 0,001

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses.

10 mg de prednisona diarios⁽⁸⁾. Todos los pacientes, debían de presentar progresión de enfermedad por criterios RECIST o dos elevaciones del nivel de PSA con una semana de diferencia mínimo, en los casos que no hubiese enfermedad medible. Los pacientes habían recibido en un 29% de los casos en el brazo de mitoxantrone 2 o más líneas de quimioterapia previas y en un 31% en el caso de cabazitaxel. Casi la mitad de los pacientes incluidos presentaban dolor óseo y el 25% metástasis viscerales.

Tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses se objetiva una mejora en la mediana de SG de 3,1 meses a favor de cabazitaxel con un HR de 0.7. Con una mediana de seguimiento de 25,5 meses, 15,9% de los pacientes tratados con cabazitaxel, tienen una SG > 2 años comparado con el 8,2% de los pacientes tratados con mitoxantrone. Un análisis por subgrupos, demostró que el beneficio en la supervivencia de cabazitaxel frente a mitoxantrone, se mantenía en aquellos pacientes que habían discontinuado el tratamiento con docetaxel por progresión de enfermedad. El descenso de PSA > 50% y los ratios de respuesta objetiva fueron superiores en el grupo de cabazitaxel 39,2% frente a 17,8% y 14,4% frente a 4,4% respectivamente. La paliación usando PPI fue similar en ambos brazos.

La neutropenia fue el efecto secundario más frecuente (G 3-4 82%) en la rama de cabazitaxel si bien la neutropenia febril sólo apareció en el 8% de los pacientes. La prevalencia de la neutropenia se incrementa con la edad. Este patrón de toxicidad, ha llevado a la FDA a realizar unas recomendaciones para la administración profiláctica de GCS-F (Tabla II).

Tras la comunicación de los resultados del estudio TROPIC, se han publicado los resultados de los progra-

mas de acceso expandido y de uso compasivo de cabazitaxel, y la incidencia de neutropenia es menor de la observada en el estudio pivotal. La incidencia de neutropenia de cualquier grado varía según los estudios del 7,2 al 35,2% y la incidencia de neutropenia febril del 1,8 al 4,2% (inferior al 8% del estudio TROPIC)

Recientemente, se ha comparado la dosis estándar de 25 mg/m² de cabazitaxel con la dosis de 20 mg/m² en dos estudios fase III aleatorizados: el primero de ellos, estudio FIRSTANA (9), compara en primera línea ambas dosis de cabazitaxel con la dosis convencional de 75 mg/m² de docetaxel. No se observaron diferencias significativas en SG entre las tres ramas, si bien el ratio de respuestas objetivas fue favorable para el brazo de cabazitaxel a dosis de 25 mg/m². El segundo es el estudio PROSELICA (10), un estudio de no inferioridad, en el que se demostró que la dosis de cabazitaxel de 20 mg/m² tras docetaxel, mantiene al menos un 50% del beneficio en SG observado en el estudio TROPIC, si bien se objetivó una tendencia a mejor SLP, respuesta tumoral, del dolor y de la QL para los pacientes tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel. Así mismo esta dosis conllevó mejora significativa en respuesta por PSA. Sin embargo, los efectos adversos G 3-4, fueron menores para la dosis de 20 mg/m².

¿EN QUÉ MOMENTO DEBERÍAMOS INCLUIR LA QT EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CPRCM?

En primera línea y en base a los pacientes incluidos en los estudios fase 3 de los diferentes fármacos, la quimioterapia con taxanos debería ser de elección en pacientes

sintomáticos y en pacientes con metástasis viscerales no estando excluido su uso en pacientes asintomáticos o con enfermedad sólo ósea que se consideren candidatos a dicho tratamiento. Tras progresión a primera línea, a falta de estudios fase 3 de secuenciación que nos den evidencia sobre cuál es el fármaco más adecuado para cada paciente en cada momento, nos tenemos que basar en factores pronósticos que nos podrían señalar a los pacientes con mayor riesgo de rápida progresión que quizás serían los mejores candidatos a tratamiento quimio-

rápico tras la progresión a docetaxel. Además, cada vez hay más evidencia de que la administración de agentes hormonales y de tratamientos QT en diferentes secuencias, no proporcionan los mismos beneficios. Así parece que abiraterona y enzalutamida presentan un cierto grado de resistencia cruzada mientras que las respuestas a cabazitaxel parecen mantenerse independientemente del tratamiento previo recibido (Tabla III) (11-17) Teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios publicados, ya que los resultados están basados en muestras pequeñas,

TABLA II

RECOMENDACIONES DE LA FDA PARA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE GCSF

Pacientes mayores de 65 años
Pacientes que han recibido irradiación amplia previa
Pacientes que presentan malnutrición
Pacientes que han presentado episodios previos de neutropenia febril
Pacientes con comorbilidades importantes

GCSF: factor estimulante de colonia de granulocitos.

TABLA III

ESTUDIOS CLÍNICOS DE TRATAMIENTO DE SECUENCIACIÓN EN CPRC_m

1 ^a línea	2 ^a línea	3 ^a línea	Referencia	Eficacia (3. ^a línea de tratamiento)				Conclusiones de los autores
				n	RR (%) PSA ≥ 50%	PFS (ms)	SG (ms)	
Doc	Enz	Abi	Loriot et al 2013 (11)	38	8	2,7	7,2	Abi presenta modesta actividad CPRC _m previamente tratado con Doc y Enz tanto en pacientes refractarios como en sensibles a Enz
Doc	Enz	Abi	Noonan et al 2013 (12)	30	4	3,5	11,5	En pacientes que progresan tras Enz el tratamiento con Abi se asocia con RR modesto y con una duración breve del efecto
Doc (Doc)	Cbz (Abi)	Abi (Cbz)	Wissing 2015 (13)	63	–	8,1	19,1	Doc-Cbz-Abi es más óptima que la secuencia Doc-Abi-Cbz; la progresión a un agente no excluye la respuesta a otro
Doc (Doc)	Cbz (Abi)	Abi (Cbz)	Sonpavde 2015 (14)	77	–	–	18,2	La administración de la secuencia Doc-Cbz-Abi es más óptima para el tratamiento de CPRC _m que Doc-Abi-Cbz
Doc	Abi	Enz	Badrising 2014 (15)	61	21	2,8	7,3	Enz presenta modesta actividad en pacientes con CPRC _m que previamente han recibido Doc y Abi
Doc	Abi	Enz	Petrelli et al 2015 (16)	536	22,9	3,1	8,3	Enz presenta actividad moderada en pacientes con CPRC _m que han sido pretratados con QT y Abi
Doc	Abi	Enz	Azad 2015 (17)	68	22	4,6	10,6	La actividad antitumoral de Enz tras Abi es limitada en pacientes CPRC _m independientemente del uso previo de Doc

Abi: abiraterona; Cbz: cabazitaxel; Doc, docetaxel; Enz: enzalutamida; CPRC_m: cáncer de próstata resistente a castración metastásico; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

análisis retrospectivos o subestudios, el paciente ideal, podría ser aquel en el que se sospecha independencia hormonal, enfermedad potencialmente más agresiva, rápida progresión a tratamiento de deprivación androgénica, refractariedad a docetaxel sobre todo si la progresión ocurre durante el tratamiento con este fármaco y pacientes que han recibido tratamiento previo con abiraterona o enzalutamida en primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972;22:232-40.
- Tannok IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
- 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.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:12-3.
- Kawai K, Sakurai M, Sakai T, et al. Demonstration of MDR1 P-glycoprotein isoform expression in benign and malignant human prostate cells by isoform-specific monoclonal antibodies. *Cancer Lett* 2000;150:147-53.
- 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 randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
- Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189-97.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3198-206.
- 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;24:1807-112.
- Noonan KL, North S, Bittling RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802-7.
- Wissing MD, Coenen JL, van den BP, et al. CAST: a retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Int J Cancer* 2015; 136:E760-E772.
- Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:309-318.
- Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014; 120:968-75.
- Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13:193-18.
- Azad AA, Eigel BJ, Murray RN, et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol* 2015; 67:23-29.

Valor pronóstico de la fracción alélica mutada (MAF) del ADNtc en el paciente con cáncer colorrectal

ANA VIVANCOS

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

Las últimas dos décadas han sido testigos de un progreso significativo en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (mCRC), principalmente debido a una mayor conciencia de que el CRC es impulsado por una variedad de variantes genéticamente heterogéneas. No obstante, la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con CCRm sigue siendo deficiente (1), lo que destaca la necesidad de identificar biomarcadores con valor pronóstico. La evaluación pronóstica en mCRC se basa en exámenes clínicos y radiológicos, pero la gran variabilidad en la supervivencia de pacientes con CCRm ha demostrado que es necesario mejorar la práctica clínica actual, tanto en pacientes con metástasis resecables como no resecables.

El valor pronóstico de las células endoteliales circulantes (CEC) en mCRC fue abordado recientemente (2-4). En un estudio más reciente (3), solo se observó una asociación levemente significativa entre los niveles altos de CEC y la OS, mientras que los niveles elevados de CA.19-9 representaron el biomarcador de pronóstico más fuerte. Sin embargo, la falta de una metodología estandarizada para los análisis de CEC aún impide llegar a un consenso sobre su valor pronóstico para la supervivencia deficiente.

En mCRC, la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) representa una alternativa emergente para detectar mutaciones que evitan las biopsias de sitios primarios o metastásicos. En nuestra publicación anterior (5), se observó una concordancia de aproximadamente el 90% de los mutantes RAS en muestras de tejido y plasma acoplados, así como un valor predictivo del estado del mutante RAS en plasma para respuestas anti-EGFR. Los MAF (*Mutant Allele Fraction*) son el porcentaje de alelos mutantes dentro de la totalidad de los alelos en una muestra dada. En algunos escenarios, la estimación de MAF de los genes *driver* tiene importantes implicaciones clínicas. Un análisis retrospectivo realizado a partir

de muestras del ensayo CRYSTAL (6), mostró que los pacientes con MAF de RAS en tumor entre 0,1% y < 5% tenían más probabilidades de beneficiarse de la adición de cetuximab a FOLFIRI. Otros ejemplos de implicaciones de MAF en muestras tumorales son la resistencia a terapias anti-EGFR en mCRC con KRAS MAF > 1% (7,8) y el beneficio más prolongado para inhibidor de tirosina quinasa (TKI) asociado con MAF elevados en cáncer de pulmón EGFR L858R (9,10).

En el escenario de plasma, la cantidad variable de ADN tumoral circulante (ct) dentro del ADN libre circulante (cf), la evaluación de la clonalidad de las mutaciones RAS requiere la determinación paralela de una mutación clonal, es decir, genes APC o CTNNB1 para mCRC. La fracción de alelos mutantes de APC o CTNNB1 proporcionará el valor de referencia de ctDNA al que se refiere cualquier otra mutación. Sin embargo, aún no se ha investigado si los MAF de genes *driver* en plasma tienen potencialmente un valor pronóstico en mCRC. Curiosamente, nosotros y otros (5,12) hemos observado que la fracción alélica mutante RAS (MAF) mostró una tendencia a disminuir la OS cuando RAS MAF en plasma estaba por encima de cierto valor de corte, 10% y 1%, respectivamente, aunque la población era heterogénea en términos de tratamiento y tiempo de análisis de plasma (Fig. 1).

Para definir mejor la consistencia de esta observación, hemos realizado un estudio multicéntrico y retrospectivo en un grupo homogéneo de pacientes en los que se recogieron muestras de plasma sistemáticamente antes de la 1.^a y la 2.^a del tratamiento, para correlacionar MAF RAS con un número de parámetros clínicos, es decir, carga de enfermedad (número de sitio de metástasis), antígeno carcinoembrionario (CEA), niveles de CA.19-9, localización lateral primaria y línea de tratamiento, y determinar el impacto del MAF mutante RAS en el sistema operativo y la SSP en diferentes etapas de la enfermedad.

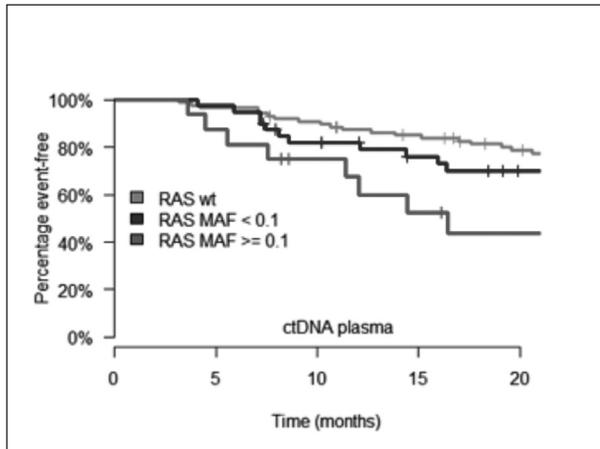


Fig. 1. OS de los pacientes en el estudio Concordance en función de su estatus mutacional de RAS y del MAF RAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA. Cancer J Clin 2014;64(2):104-17.
2. Simkens LHJ, Tol J, Terstappen LWMM, et al. The predictive and prognostic value of circulating endothelial cells in advanced colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy and bevacizumab. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2010;21(12):2447-8.
3. Rahbari NN, Schölch S, Bork U et al. Prognostic value of circulating endothelial cells in metastatic colorectal cancer. Oncotarget 2017;8(23):37491-501.
4. Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, et al. Circulating endothelial cells predict for response to bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother. Pharmacol 2011;68(3):763-8.
5. Grasselli J, Elez E, Caratù G, et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2017;28(6):1294-301.
6. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29(15):2011-9.
7. Laurent-Puig P, Pekin D, Normand C, et al. Clinical relevance of KRAS-mutated subclones detected with picodroplet digital PCR in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR therapy. Clin Cancer Res 2015;21(5):1087-97.
8. Azuara D, Santos C, Lopez-Doriga A, et al. Nanofluidic Digital PCR and Extended Genotyping of RAS and BRAF for Improved Selection of Metastatic Colorectal Cancer Patients for Anti-EGFR Therapies. Mol. Cancer Ther 2016;15(5):1106-12.
9. Zhou Q, Zhang X-C, Chen Z-H, et al. Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2011; 29(24):3316-21.
10. Ono A, Kenmotsu H, Watanabe M, et al. Mutant allele frequency predicts the efficacy of EGFR-TKIs in lung adenocarcinoma harboring the L858R mutation. Ann Oncol 2014;25(10):1948-53.
11. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. 2017. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.14.
12. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 2017;28(6):1325-32.

Biomarcadores de respuesta a la inmunoterapia y a otros tratamientos en la práctica clínica asistencial: retos y perspectivas de futuro

NOEMI REGUART

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

El tratamiento con terapias dirigidas es ya una realidad asistencial que está cambiando el manejo del tratamiento de cáncer y un buen ejemplo de ello es el cáncer de pulmón. Estas nuevas terapias están dirigidas a inhibir genes conductores o *driver*, cruciales en mantener la proliferación y supervivencia tumoral, así como terapias dirigidas a inhibir los puntos de control inmunológicos o *checkpoint inhibitors*. Esta área de investigación progresa de forma exponencial día a día, con la identificación de nuevos drivers, desarrollo de nuevas terapias y el uso de nuevas terapias combinadas. Es por ello que, en la

actualidad, cada vez más nos encontramos en la imperiosa necesidad de explorar nuevos marcadores predictivos que permitan identificar a los pacientes que resulten en un mayor beneficio terapéutico, así como entender los mecanismos de resistencia intrínsecos o adquiridos a dichas terapias dirigidas. Más allá del tejido, la biopsia líquida se ha integrado como una revolucionaria herramienta diagnóstica no invasiva para la identificación de dichos biomarcadores en cáncer. Todo ello sin duda nos plantea nuevos retos asistenciales y anticipa grandes perspectivas de futuro en el tratamiento del cáncer.

¿Importa la secuencia de tratamiento de EGFR+?: factores que deberían ser considerados

NOEMI REGUART

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

La identificación de las mutaciones del gen de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y la demostración del beneficio terapéutico del tratamiento dirigido con inhibidores de EGFR en este subgrupo de pacientes, ha supuesto el despertar de la nueva era en la medicina de precisión del cáncer de pulmón. Inhibidores de EGFR de primera, segunda y tercera generación (erlotinib, gefitinib, afatinib y dacomitinib) han demostrado su superioridad en términos de eficacia, así como tolerancia, comparado con el tratamiento estándar con quimioterapia y en la actualidad representan el tratamiento de elección en primera línea en pacientes portadores de este driver oncogénico. A pesar del indiscutible beneficio de estos tratamientos, la aparición de resistencias adquiridas tras la inhibición continua del driver conductor, limita el beneficio a lar-

go plazo de estas terapias. La mutación de resistencia adquirida en el exón 20 del gen EGFR, T790M, se ha identificado como el mecanismo más frecuente de resistencia adquirida a estos inhibidores de primera y segunda generación y osimertinib, un inhibidor irreversible de T790M, se ha establecido como estándar terapéutico en pacientes tras resistencia adquirida T790M-mediada. La integración de osimertinib en el arsenal terapéutico del paciente EGFR mutado, así como su potencial beneficio en términos de penetrancia cerebral y actividad inhibitoria ha llevado a explorar nuevos escenarios terapéuticos en primera línea de tratamiento con resultados prometedores que plantean nuevos interrogantes en cual debe ser la mejor estrategia secuencial terapéutica del paciente portador de mutaciones de EGFR.

Situaciones clínicas y tratamiento del cáncer de pulmón EGFR mutado

M. COBO, V. GUTIÉRREZ, M.A. BERCIANO, A. MONTESA, M. RUIZ, A. GODOY, I. LÓPEZ, A. CANTERO, R. VILLATORO, I. RAMOS, J.M. TRIGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La inhibición farmacológica del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) por inhibidores de tirosina-quinasa (TKI) representó el primer ejemplo de terapia dirigida exitosa en cáncer de pulmón con el desarrollo de una nueva familia de agentes biológicos, llamados EGFR-TKIs, que pueden unirse selectivamente e inhibir la ruta molecular EGFR. Desde la aprobación del primer EGFR-TKI gefitinib, varios otros compuestos han sido y clasificados como EGFR-TKI de primera, segunda y tercera generación. Los ensayos clínicos aleatorizados fase III de comparación quimioterapia vs EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib o Afatinib) como tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM mutados demostraron consistentemente la significativa superioridad de los EGFR-TKIs sobre la quimioterapia basada en platino (1). Sin embargo, el desarrollo de la resistencia ha limitado significativamente el beneficio potencial de estos medicamentos. De hecho, la mayoría de los pacientes tienen una progresión de la enfermedad (PD) dentro de un año de la terapia con TKI. Estudios recientes sugirieron nuevas estrategias de tratamiento para superar la resistencia y finalmente mejorar los resultados de supervivencia de pacientes con mutación de EGFR, por lo tanto, preguntas sin resolver: ¿cómo decidir qué TKI en primera línea? ¿Qué terapia se puede combinar con EGFR-TKI para mejorar los resultados de los pacientes? ¿Cómo actuar en subpoblaciones específicas de pacientes? ¿Cómo vencer la resistencia adquirida a EGFR-TKIs? ¿Cuál es el rol actual de la biopsia líquida? (1).

¿CÓMO DECIDIR QUÉ TKI EN PRIMERA LÍNEA?

El estudio Lux Lung 7 es un ensayo fase II randomizado que comparó gefitinib y afatinib en el tratamiento

de primera línea del CPNM con mutación EGFR. Los resultados del estudio demostraron una superioridad significativa de afatinib sobre gefitinib en supervivencia libre de progresión (SLP) (11 vs. 10.9 meses, HR: 0.74, IC 95%: 0.57-0.95, p: 0,017), independientemente del tipo específico de mutación activadora de EGFR (Del19 vs. L858R), con mayor toxicidad en cuanto a diarrea y mucositis en el brazo de afatinib (2).

En el ensayo fase III ARCHER 1050, se comparó dacomitinib vs. gefitinib. La mediana de SLP fue de 14.7 meses (IC 95% 11.1-16.6) en el grupo dacomitinib y 9.2 meses (9.1-11) en el grupo gefitinib (HR 0.59, IC 95% 0.47-0.74; p < 0.0001). La toxicidad también fue mayor en el brazo con dacomitinib (3).

Por su parte, recientemente se ha publicado los resultados del estudio FLAURA en el que se compara directamente osimertinib frente a inhibidor de primera generación. SLP fue significativamente mayor con osimertinib que con EGFR-TKI estándar (18.9 meses frente 10.2 meses (HR 0.46, IC del 95%, 0,37-0,57; p < 0.001). La duración media de la respuesta fue de 17.2 meses (IC del 95%, 13.8-22) con osimertinib frente a 8.5 meses (IC del 95%, 7.3-9.8) con EGFR-TKI estándar. Los eventos adversos de grado 3 fueron menos frecuentes con osimertinib (4).

No hay una evidencia definitiva para posicionar un fármaco sobre otro en primera línea, porque ante los resultados favorables de SLP de los TKIs de segunda generación, hay que valorar la toxicidad y las circunstancias personales y comorbilidades de cada paciente. El beneficio de osimertinib parece más claro, y con menor toxicidad, aunque no se conoce bien el subgrupo de paciente que se va a beneficiar de una forma importante de osimertinib en primera línea, y qué subgrupo de pacientes se podría beneficiar de otro tipo de secuencia terapéutica, teniendo en cuenta el curso global de la larga historia natural de estos pacientes.

¿QUÉ TERAPIA SE PUEDE COMBINAR CON EGFR-TKI PARA MEJORAR LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES?

Los estudios preclínicos han mostrado un estrecho vínculo biológico entre la EGFR y las vías angiogénicas. La adición de bevacizumab a erlotinib se ha estudiado en un estudio aleatorizado de fase II en el que la terapia en combinación ofreció unos resultados en SLP de 16 vs. 9.7 meses (5). Los resultados del estudio BELIEF han revelado recientemente que los pacientes con tumores positivos para EGFR-T790M se beneficiarían más de la combinación de erlotinib más bevacizumab con una mediana de SLP de 16 meses en comparación con 10.5 meses de pacientes sin T790M (6). Aunque estos datos son muy prometedores, se está a la espera estudios confirmatorios en curso fase III NEJ026, BEVERLY y RELAY (NCT02411448).

Respecto a la quimioterapia, en un ensayo aleatorizado fase II que comparó pemetrexed más gefitinib vs gefitinib mostró un SLP significativamente mayor a favor del brazo de combinación (15.8 vs. 10.9 meses, HR: 0.68, IC 95%: 0.48-0.96) (7). De manera similar, el ensayo fase II aleatorizado NEJ005, comparó régimen concurrente de gefitinib más carboplatino/pemetrexed frente al régimen secuencial. Los resultados de dichos estudios mostraron una tendencia favorable en la SLP (18.3 frente a 15.3 meses, HR 0.71, IC del 95%: 0.42-1.20; $p = 0.20$) y una mejoría significativa en la SG (41.9 frente a 30.7 meses; HR 0.51; IC del 95%: 0.26 -0.99; $p = 0.042$) (8). Ambos ensayos sugirieron que agregar quimioterapia a EGFR-TKI en primera línea puede mejorar los resultados de los pacientes con mutación de EGFR. Los resultados deben confirmarse mediante estudios prospectivos en fase III en curso.

Respecto a la inmunoterapia, un meta-análisis reciente confirmó que los inhibidores de PD1 / PDL1 no mejoran la SG en comparación con docetaxel en pacientes con CPC-NP mutados previamente tratados con EGFR (9). Probablemente por la falta de inmunogenicidad en la mayoría de estos tumores. Varios ensayos actualmente están investigando el beneficio potencial de terapia anti PD1 / PDL1 en combinación con EGFR-TKI en primera línea (NCT 02039674, NCT02013219, NCT02143466. Un estudio de fase III de osimertinib más durvalumab ha sido prematuramente cerrado debido a la alta tasa de toxicidad pulmonar observada con dicha combinación (NCT 02454933). Se necesitan más esfuerzos para aclarar la interacción compleja entre la respuesta molecular EGFR y la respuesta inmune antitumoral, y finalmente seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de estas combinaciones (1).

¿CÓMO ACTUAR EN SUBPOBLACIONES ESPECÍFICAS DE PACIENTES?

PACIENTES ANCIANOS

Teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de los TKI de EGFR, estas moléculas son particularmente atractivas

para tratar a pacientes de edad avanzada, que podrían mostrar más toxicidad con la quimioterapia. Los TKI de EGFR fueron más efectivos en la prolongación de la SLP en pacientes ancianos con NSCLC avanzado, lo que representa una opción terapéutica válida en este grupo de edad.

Ensayos con afatinib y osimertinib en paciente ancianos con CPNM con mutación de EGFR están en curso. Hasta ahora, solo unos pocos estudios han investigado de forma prospectiva la aplicación de estos fármacos a pacientes de edad avanzada, y solo existen estudios retrospectivos. Se necesitan más estudios específicamente dirigidos a evaluar la actividad de la terapia dirigida para pacientes de edad avanzada, para determinar mejor los factores que deberían ayudar decisión terapéutica (10).

MUTACIONES POCO COMUNES

Las mutaciones poco frecuentes de EGFR se reportan cada vez más frecuentemente. Lo estudio que las han reportado son variables en cuanto a la línea de tratamiento. Las mutaciones parecen ser más sensibles a TKI. Las inserciones del exón 20 generalmente deben tratarse con quimioterapia inicial, sin embargo, una minoría puede responder a los TKI de primera línea y afatinib es la opción más adecuada. Afatinib puede considerarse para las mutaciones de EGFR G719X, L861Q y S768I (11).

METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales son un evento común en el NSCLC mutado en EGFR, con un impacto negativo importante en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, que varía de 4.5 meses a 11 meses después del diagnóstico. Las opciones de tratamiento son limitadas, con participación en ensayos clínicos baja (1). La radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radioterapia completa del cerebro (WBRT) concomitantemente o seguidas por EGFR-TKIs siguen siendo el estándar. La actividad de EGFR-TKIs de primera generación se ha descrito en series retrospectivas que incluyen un número bajo de pacientes mostrando en general tasas de respuesta pobres, probablemente debido a la baja penetración de dichos agentes a través de la barrera hematoencefálica. Los pacientes que recibieron osimertinib 33% tuvieron remisión parcial y 43% estabilización. Además, los resultados recientes del ensayo AURA3 demostraron un beneficio de supervivencia significativo de osimertinib frente a quimioterapia. Hay dos ensayos aleatorizados en curso que comparan EGFR-TKI erlotinib o gefitinib frente a WBRT (NCT02714010; NCT02338011), que incluye una posible comparación entre osimertinib vs. WBRT (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Passiglia F, Listì A, Castiglia M, et al. EGFR inhibition in NS-CLC: New findings... and opened questions? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017;112:126-135.
2. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;17:577-89.
3. 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.
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
5. 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;15:1236-44.
6. Stahel RA, et al. A phase II trial of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NS-CLC) with active atypical epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790 Mutation. In: Presented at 2015 European Cancer Congress 2015; Sep 25-29, Vienna, Abstract 3BA.
7. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced non squamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations. *J Clin Oncol* 2016;34:3258-66.
8. Sugawara S, Oizumi S, Minato K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol* 2015;26:888-94.
9. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):403-7.
10. Losanno T, Gridelli C. Recent advances in targeted advanced lung cancer therapy in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(9):787-97.
11. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;109:137-44.

Nuevo algoritmo terapéutico en el CPNM EGFRm con T790M+ a la progresión

ENRIQUETA FELIP

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

La prevalencia de mutaciones de EGFR en población caucásica con adenocarcinoma de pulmón es aproximadamente del 10-15% de los pacientes. Esta prevalencia de mutaciones del EGFR es aún mayor en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón del este asiático que llega a representar hasta el 40% de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón. Las mutaciones del EGFR más frecuentes son las deleciones/inserciones del exón 19 (alrededor de los residuos de aminoácidos 747 a 752) que representan hasta el 40-50% de todas las mutaciones del EGFR y la mutación L858R del exón 21 que representa el 30-40% de las mutaciones del EGFR. La inhibición del EGFR a través de inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en los pacientes con tumores adictos a dicha señalización por la presencia de deleciones/ inserciones del exón 19 y la mutación L858R del exón 21 conducen a la detención del ciclo celular y la apoptosis. Es por ello que en la actualidad, el tratamiento de elección en pacientes con mutaciones de EGFR son los EGFR-TKIs consiguiendo más de un 70% de respuestas radiológicas y medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) entre 10 y 13 meses. A la progresión a los EGFR-TKIs de primera y segunda generación se han descrito, en el 50-60% de los casos, mutaciones localizadas en el exón 20, consistentes en una sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M). La presencia de mutaciones de T790M también ha sido descrita en pacientes con mutaciones EGFR que no han recibido tratamiento con EGFR-TKIs, aunque en una proporción más baja, entre el 2 y el 5%.

Osimertinib es un potente inhibidor irreversible oral, EGFR-TKI que es selectivo para las mutaciones de sensibilidad de EGFR y la mutación de resistencia T790M. En pacientes con mutación del EGFR y presencia de mutación T790M+, el tratamiento con osimertinib consigue una eficacia robusta con respuestas en más del 65% de los pacientes, control de la enfermedad en aproximada-

mente el 90% de los pacientes, medianas de SLP duraderas (> 9 meses), y un excelente perfil de toxicidad. De forma importante, osimertinib es también muy activo en presencia de metástasis cerebrales.

El estudio randomizado AURA 3 demuestra que osimertinib produce una mejoría estadísticamente significativa en la SLP frente a la quimioterapia estándar basada en doblete de platino con pemetrexed en 419 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado que presentaban la mutación T790M+ y cuya enfermedad había progresado durante o tras la terapia con un EGFR-TKI. En concreto, los datos mostraron que la terapia con osimertinib ofrecían una SLP de 10,1 meses en comparación con los 4,4 meses correspondientes al grupo de pacientes que recibió quimioterapia. De manera particular, cabe destacar que los 144 pacientes con metástasis en el SNC que participaron en el estudio mostraron una SLP de 8,5 meses con el tratamiento con osimertinib frente a una SLP de 4,2 meses en aquellos que recibieron el tratamiento estándar. En el estudio, osimertinib consiguió además un mayor porcentaje de respuestas, un superior tiempo de control de la enfermedad y una inferior toxicidad que el tratamiento con quimioterapia. Cabe destacar que la mutación T790M del EGFR puede detectarse tanto en una biopsia como en ADN circulante del tumor a partir de una muestra de sangre de los pacientes.

En resumen, osimertinib se ha convertido en el tratamiento de elección de los pacientes con mutación de EGFR y T790M+, representando un claro avance en lo que se considera la medicina personalizada/ de precisión ya que es un fármaco altamente activo en un subgrupo de pacientes definido molecularmente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsive-

- ness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1-v27.
 3. Costa DB, Kobayashi SS. Whacking a molecule: clinical activity and mechanisms of resistance to third generation EGFR inhibitors in EGFR mutated lung cancers with EGFR-T790M. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(6):809-15.
 4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352(8):786-92.
 5. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629-640.

Individualización del tratamiento en adenocarcinoma de pulmón tras la primera línea de quimioterapia

ANTONIO CALLES

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

Hasta el año 2014 las opciones de tratamiento en CPNCP metastásico sin mutaciones accionables que progresaban a una primera línea de quimioterapia eran muy limitadas. La tasa de respuestas en este escenario era habitualmente inferior al 10% y la mediana supervivencia no excedía los 9 meses para estos pacientes. Docetaxel ha representado en esta indicación el estándar de tratamiento desde hace casi 20 años. Pemetrexed demostró un perfil de eficacia similar al docetaxel, aunque con un perfil de toxicidad más favorable, si bien su uso se restringe a histología no escamosa y actualmente se utiliza mayoritariamente en primera línea y en el mantenimiento. Erlotinib es un fármaco que se ha utilizado en esta indicación, pero su uso ha ido disminuyendo con el tiempo y se reservan fundamentalmente para pacientes con mutaciones activadoras de EGFR en el momento actual.

Desde el 2014, hasta 6 fármacos que han demostrado mayor eficacia que docetaxel en monoterapia en pacientes que han progresado una primera línea de quimioterapia de CPNCP sin alteraciones en EGFR y ALK (Tabla I). Estos fármacos se pueden clasificar en 2 grandes grupos: a) fármacos antiangiogénicos: Incluye nintedanib, ramucirumab y bevacizumab, que se utilizan asociados a docetaxel (los dos primeros) o a paclitaxel semanal (el último); y b) inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico (“immune checkpoint inhibitors”): incluye los anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab, y el anti-PDL1 atezolizumab.

Existen similitudes y diferencias en el desarrollo clínico de estos diferentes fármacos, y existen diferencias en términos de eficacia y seguridad de cada uno de estos nuevos agentes. Por este motivo es importante una adecuada selección de pacientes: por un lado, para asegurar que cada paciente individual se beneficia del tratamiento más eficaz de acuerdo con sus características y/o las del tumor que padece. Y por otro para contribuir el uso racional de los recursos económicos.

Los factores a tener en cuenta en la toma de decisiones en este escenario están basados en el perfil clínico del paciente (edad, performance status, comorbilidades, contraindicaciones para recibir inmunoterapia o terapia antiangiogénica, hábito tabáquico, tratamientos concomitantes como corticoides), en las características del tumor (histología, estado mutacional, expresión de PD-L1, presencia de metástasis cerebrales, carga tumoral y número de localizaciones metastásicas) así como otros condicionantes como respuesta a tratamientos previos (Tabla II), toxicidades, preferencias del pacientes y acceso al fármaco. De todo ello se desprende el papel fundamental e integrador del oncólogo en la toma de decisiones terapéuticas para los pacientes en segunda línea de CPCNP.

En histología no escamosa, tanto nivolumab como la combinación de docetaxel con nintedanib, consiguen por primera vez medianas de supervivencia global superiores a los 12 meses. La combinación de docetaxel con el triple inhibidor angiokinasa nintedanib se evaluó en 1314 pacientes en segunda línea de CPCNP en el estudio LUME Lung 1. Comparado con docetaxel, se reportó un aumento significativo en supervivencia global para pacientes con histología adenocarcinoma (SG 12.6 vs. 10.3 meses, HR 0,82 IC 95%: 0,7-0,99). Este beneficio era más notable en pacientes que progresaron en menos de 9 meses desde el inicio de tratamiento de primera línea (objetivo secundario; HR 0,75 IC 95%: 0,60-0,92) o con enfermedad refractaria a primera línea (análisis exploratorio; HR 0,62 IC 95%: 0,41-0,94). La combinación de nintedanib con docetaxel se asociaba a mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales y elevación transitoria de transaminasas, aunque no existía un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Nivolumab se evaluó en CPCNP histología no escamosa en pacientes que habían progresado a tratamiento previo en un ensayo clínico fase 3 (CheckMate 057).

TABLA I
EFICACIA DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS EVALUADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3 EN PACIENTES CON CPCNP TRAS
PROGRESIÓN A TRATAMIENTO SISTÉMICO

ITT (n)	Histología	Mediana de SG (meses)		HR	ORR, %		2y OS		
		Nivolumab	Docetaxel		Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	
CheckMate 017	272	Epidermoide	9,2	6	0,62	20	9	23%	8%
CheckMate 057	582	No epidermoide	12,2	9,5	0,75	19	12	29%	16%
		Pembrolizumab		Pembrolizumab		Pembrolizumab			
KEYNOTE -010	1033	Todas	10,5	8,6	0,72	19	10		
		Atezolizumab		Atezolizumab		Atezolizumab			
OAK	850	Todas	13,8	9,6	0,73	14	13		
		Nintedanib +Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel			
LUME- Lung 1	658	Adenocarcinoma	12,6	10,3	0,83	5	4	26%	19%
		Ramucirumab + Docetaxel		Ramucirumab + Docetaxel		Ramucirumab + Docetaxel			
REVEL	1253	Todas	10,5	9,1	0,86	23	14		

TABLA II
EFICACIA RELATIVA DE LA QUIMIO-ANGIOGÉNESIS EN CPCNP AVANZADO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO A LA PROGRESIÓN TRAS
PROGRESIÓN A UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

		n	% de pacientes	Hazard ratio
LUME-Lung 1	Refractario a 1L	117	18%	0,62 (0,41-0,94)
	Tiempo desde inicio de 1L hasta progresión			
	< 9 meses	405	62%	0,75 (0,60-0,92)
	≥ 9 meses	246	37%	0,89 (0,66-1,19)
CheckMate 057	Tiempo desde finalización de 1L hasta progresión			
	< 3 meses	364	63%	0,85 (0,67-1,08)
	3-6 meses	115	20%	0,69 (0,44-1,08)
	> 6 meses	103	18%	0,46 (0,27-0,79)
REVEL	Tiempo desde la terapia previa			
	≥ 9 meses	477	38%	0,95 (0,75-1,20)
	< 9 meses	774	62%	0,75 (0,64-0,88)

La mediana de supervivencia fue de 12.2 meses con nivolumab vs. 9,4 meses para docetaxel (HR 0,73, IC 95%: 0,59-0,89). La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 29% para nivolumab vs. 16% para docetaxel. Nivolumab se asociaba a menos efectos secundarios grado 3-5 que docetaxel (10% vs. 54%, respectivamente). Aunque la mayoría de pacientes con histología no escamosa se beneficiaba de nivolumab, existía un pequeño exceso de progresiones precoces/muertes con nivolumab. Además para aquellos pacientes con expresión negativa para PD-L1 no existían diferencias en supervivencia global respecto a docetaxel, aunque sí presentaban una mejor tolerancia al tratamiento.

Para histología epidermoide, en el estudio fase 3 CheckMate 017, nivolumab demostró una mejoría en supervivencia de 3,2 meses frente a docetaxel (9,2 meses vs. 6 meses, HR 0,59, IC 95% 0,44-0,79). La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 23% para nivolumab frente al 8% con docetaxel. La expresión de PD-L1 en el tumor no fue ni predictiva ni pronóstica para estos pacientes, independientemente del punto de corte utilizado. Los efectos secundarios grado 3 o 4 se reportaron en 7% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 55% con docetaxel.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. En el estudio KEYNOTE-010 se evaluaron 1034 pacientes a tratamiento con pembrolizumab (dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg) frente a docetaxel en pacientes con CPCNP de pulmón previamente tratados, tanto con histología escamosa como no escamosa, cuyos tumores fueran PD-L1 positivos ($\geq 1\%$). La mayoría de pacientes tenían antecedentes de hábito tabáquico. La supervivencia global fue más prolongada para pembrolizumab que con docetaxel (pembrolizumab 2 mg/kg: HR 0,71, IC95%: 0,58-0,88; pembrolizumab 10 mg/kg: HR 0,61, IC95%: 0,58-0,88). El beneficio en supervivencia fue mayor para los pacientes con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$). Los efectos secundarios grado 3-5 fueron menores con pembrolizumab (13% a dosis de 2 mg/kg y 16% a dosis de 10 mg/kg) que con docetaxel (35%).

Atezolizumab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, y a diferencia de pembrolizumab y nivolumab, demuestra un beneficio en supervivencia global en la población por intención a tratar de similar magnitud tanto para pacientes con tumores PD-L1 positivos (TC1/2/3 o IC1/2/3) como negativos (TC0 e IC0). El estudio fase 3 OAK evaluó atezolizumab frente a docetaxel en paciente con CPCNP que había progresado a tratamiento sistémico previo. La mayor parte de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo. Los pacientes con histología no escamosa que recibieron atezolizumab tuvieron una mayor supervivencia global que los que recibieron docetaxel (15,6 vs. 11,2 meses, respectivamente; HR 0,73, IC 95% 0,6-0,89). La supervivencia global con atezolizumab solo fue levemente mejor en pacientes con histología epidermoide (8,9 vs. 7,7 meses, HR 0,73, IC 95%

0,54-0,98), si bien el número de pacientes con histología escamosa era inferior que el de no escamosa (222 vs. 628, respectivamente). Comparado con docetaxel, la toxicidad grado 3-4 fue favorable para atezolizumab (15% vs. 43%)

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea el receptor 2 del factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGFR2). El ensayo clínico randomizado fase 3 REVEL evaluó la eficacia de ramucirumab/docetaxel versus docetaxel/placebo en pacientes con CPCNP que habían progresado a quimioterapia previa. La supervivencia global resultó ligeramente superior con la combinación de ramucirumab/docetaxel que docetaxel solo (10.5 vs. 9.1 meses, HR 0,86, IC95%: 0,75-0,98). Es, por tanto, una opción de tratamiento en segunda línea en pacientes con PS 0-2 independientemente de la histología. Ramucirumab está aprobado por la FDA y la EMA, pero no está aprobado su uso en España. Efectos secundarios de especial relevancia de ramucirumab en combinación con docetaxel son el riesgo de sangrado, perforación intestinal o fístula, problemas de cicatrización e hipertensión arterial. El análisis de subgrupos muestra que aquellos pacientes con rápida progresión tumoral a una primera línea de quimioterapia son los que más se beneficiarían de ramucirumab.

Bevacizumab quincenal en combinación con paclitaxel semanal se ha evaluado en un ensayo fase 3 randomizado (ULTIMATE) en comparación con docetaxel en 2^a/3^a línea de tratamiento de CPCNP, siendo favorable la combinación para PFS (5,4 meses vs. 3,9 meses, HR 0,62, CI 95%: 0,44-0,86), sin observarse diferencias en supervivencia global.

En conclusión, existen actualmente múltiples opciones de tratamiento para pacientes con CPCNP avanzado sin mutaciones de EGFR y ALK que han progresado a un tratamiento sistémico de primera línea. Es posible que, en último término, una selección juiciosa permita a los pacientes poder secuenciar las diferentes opciones de tratamiento disponibles que han aparecido en los últimos años. Una adecuada selección de su uso en el momento adecuado a lo largo de la enfermedad de los pacientes puede impactar en último término en una mayor supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.
2. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
3. Cortot AB, Audiger-Valette C, Molinier O, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third line

- treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol* 2016; 34 (May 20 Suppl.), 2016: abstr 9005.
4. 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.
 5. 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; 73:123-35.
 6. 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.
 7. 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.
 8. S. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1-v27.

Transformando la práctica clínica del paciente con cáncer de pulmón ALK positivo

REYES BERNABÉ CARO

Unidad de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

El carcinoma de pulmón ALK+ se caracteriza por presentar una traslocación en el gen ALK. Esta alteración genética es una traslocación entre el gen ALK a nivel del exón 20 y en el gen EML4 que puede ocurrir a distintos niveles dando lugar en todos los casos a una proteína de fusión EML4-ALK que se encuentra constitutivamente activa dentro de la célula y es la responsable de mantener activas vías tan importante como STAT3 y PI3KCA que intervienen en la supervivencia de la célula y la vía MAPK que interviene en la proliferación celular.

Se sabe que la inhibición de la proteína ALK supone la muerte celular. Por esta razón, los inhibidores de ALK son útiles en el tratamiento de estos tumores.

El descubrimiento de la traslocación de ALK en 2007 y la posterior incorporación en 2011 del tratamiento de Crizotinib en los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico estadio IV con reordenamiento de ALK ha cambiado la práctica clínica de estos pacientes variando de forma sustancial su abordaje a nivel diagnóstico y terapéutico, siendo el tratamiento dirigido la alternativa a la quimioterapia, inicialmente en segunda línea y posteriormente en primera.

A lo largo de estos 10 años gran cantidad de información se ha ido publicando lo que ha provocado que múltiples situaciones clínicas del día hayan ido cambiando nuestra práctica clínica.

La identificación del status ALK en el tejido tumoral, hoy en día, puede llevarse a cabo mediante diferentes técnicas. Los métodos más frecuentemente empleados son la inmunohistoquímica, FISH, PCR y NGS. Los diferentes métodos han sido comparados en la práctica clínica diaria teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad así como los costes y la dificultad técnica. Actualmente se considera que la correlación entre técnica de inmunohistoquímica y de FISH para ALK presentan una correlación excelente lo que recomienda la utilización de la inmunohistoquímica en la práctica clínica diaria.

La necesidad de resolver las distintas situaciones generadas en estos pacientes en la clínica diaria han conducido además del desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico para la determinación de ALK a avanzar en fármacos de segunda generación y descubrir los diferentes mecanismos de resistencias a crizotinib que nos pueden conducir a la elección más apropiada a la hora de seleccionar la secuencia de tratamiento de nuestros pacientes. No podemos olvidar que existen además situaciones clínicas especiales, en las cuáles la secuencia de tratamiento o el uso de radioterapia esta variando con respecto a nuestra práctica clínica habitual, por ejemplo, la presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico de la enfermedad.

Al diagnóstico se evidencian metástasis en aproximadamente el 30% de los pacientes y de ellos aproximadamente más del 50% de los pacientes tienen más de 4 lesiones cerebrales.

En pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico el crizotinib no ha demostrado una importante actividad. Probablemente esta resistencia a crizotinib se debe fundamentalmente a que el crizotinib es un sustrato específico de los transportadores como la glicoproteína P que se encargan de transportar desde el interior del cerebro al exterior, a la sangre, múltiples fármacos de los que atraviesan la barrera hematoencefálica. Esta es la razón por la que no son tan activos como era de esperar en SNC y se produce una progresión a nivel cerebral. Los nuevos fármacos como alectinib y brigatinib han demostrado actividad en la enfermedad cerebral (Figs. 1 y 2).

En la actualidad disponemos ya de 4 o 5 fármacos que han demostrado su eficacia en los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico ALK positivo estando algunos de ellos todavía en desarrollo. El crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib y brigatinib conforman un grupo de fármacos activos en la enfermedad ALK que nos va a permitir establecer secuencias de tratamiento con un importante beneficio para el paciente y evitan-

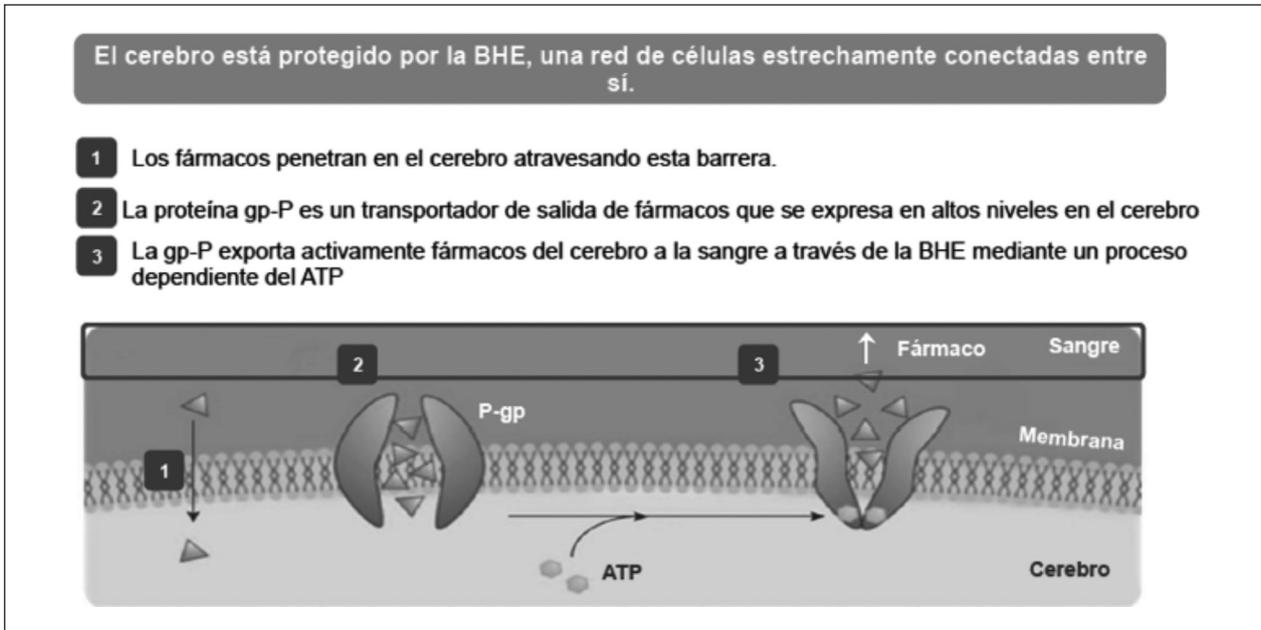


Fig. 1.

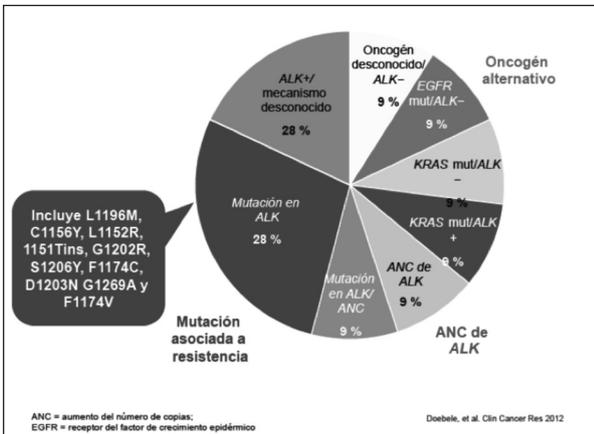


Fig. 2.

do el tratamiento con quimioterapia. La secuencia más adecuada de estos fármacos se encuentra actualmente en debate habiendo sido objeto de múltiples presentaciones en los estudios internacionales a la largo de este año. Esta secuencia de tratamiento en pacientes ALK+ no está claramente definida y viene condicionada por los diferentes mecanismos de resistencia que se produzcan tras una primera línea de tratamiento.

Es muy probable que en un futuro no muy lejano asistamos a un cambio en la primera línea de tratamiento tras la publicación de los datos de los estudios JALEX y ALEX existiendo de nuevo la necesidad de replantear la secuencia del tratamiento sistémico y probablemente evitar el uso de tratamiento con radioterapia de entrada en los pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico dada la actividad del alectinib en el SNC.

Otras situaciones clínicas como el uso de inmunoterapia en estos pacientes o el tratamiento con fármacos dirigidos en estadios precoces o como tratamiento de consolidación tras quimiorradioterapia tendrán todavía que posicionarse.

BRAF. ¿Qué opciones terapéuticas podemos ofrecer a estos pacientes?

ELENA ÉLEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institute of Oncology. Barcelona

BRAF, miembro de la familia de proteínas RAF (A,B,C-RAF) es la principal efectora de RAS en la vía de las mapquinasas. Cuando BRAF es activada por RAS, esta interactúa con CRAF para activar a MEK, que a su vez extiende la señal mitogénica a la activación de ERK que finalmente se trasloca al núcleo celular donde activa los programas genéticos que resultan en los efectos previamente descritos. Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en tres proteínas RAF diferentes (ARAF, BRAF y CRAF) que están implicadas en tumores humanos. De éstas, las mutaciones en *BRAF* son las más frecuentes. Se han llegado a describir mutaciones de *BRAF* en el 13% de los tumores originados en colon y recto de las cuales, el 99% presentaban transición a V600E. Este fenómeno es mutuamente excluyente con la presencia de mutaciones en *RAS* en una misma célula. La alteración activadora más frecuente descrita es la V600E y consiste en una sustitución de la valina en su posición 600 por un ácido glutámico (1,2).

Ya existe evidencia que indica que las mutaciones *BRAF* podrían actuar como un factor de resistencia a terapia dirigida al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (3,4). Esto implicaría que las mutaciones *BRAF* activadas puedan suprimir la inhibición del crecimiento inducida normalmente por el agente terapéutico. De igual modo, también constituiría un marcador pronóstico negativo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) y su efecto, al contrario de las mutaciones *RAS*, parece no estar limitado a los resultados del tratamiento con anti-EGFR (5). Por tanto, los fármacos inhibidores de BRAF podrían suponer una interesante alternativa terapéutica para los pacientes cuyos tumores presenten este tipo de mutaciones. Sin embargo, por contra lo que sucede en otro tipo de tumores como el melanoma en que la eficacia de tratamiento con inhibidores de BRAF en monoterapia ha demostrado aportar beneficio en todos los términos de eficacia, en el caso

del CCRM en que la tasa de respuestas no supera el 5%. A día de hoy sabemos que esto se debe a una activación compensadora de la vía de señalización mediada por EGFR que ocurre cuando inhibimos de forma selectiva BRAF (6,7). Por ello, existen prometedoras líneas de combinación que exploran la eficacia de inhibidores de BRAF en combinación con anticuerpos monoclonales anti-EGFR o incluso tripletes con inhibidores de MEK o inhibidores de PI3K entre otros (8-10).

Sin embargo, actualmente todavía no existe ningún tratamiento específico aprobado para esta población de pobre pronóstico. Como en todo paciente afecto de adenocarcinoma de colon avanzado, es preciso tener en consideración el estado general del paciente y objetivo del tratamiento siempre teniendo en consideración que se trata de un subtipo de enfermos que con alta probabilidad, o presenten un importante volumen de enfermedad y tengan un alto riesgo de rápida progresión. Por este motivo, el tipo de esquema de tratamiento que seleccionemos debe ser el más activo de que dispongamos en todos los términos de eficacia considerando con particularidad el potencial para lograr alcanzar respuesta. Considerando que los fármacos anti-EGFR no van a portar apenas beneficio a esta población; deberemos priorizar el empleo de quimioterapia en combinación con antiangiogénicos.

Disponemos de datos de tres estudios fase III cuya rama investigacional ha demostrado impactar en supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Sin embargo, sólo el estudio Velour nos ofrece datos acerca de la población *BRAF* mutada de modo específico.

La asociación de aflibercept a FOLFIRI en el tratamiento de segunda línea de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico ha demostrado impactar en todos los términos de eficacia (11). Recientemente se han presentado datos fruto del análisis de un total de 666 muestras de los 1226 pacientes incluidos en el estudio regulatorio Velour (12). En 482 pacientes se pudo llevar

a cabo el análisis de mutaciones somáticas *RAS* y *BRAF* en parafina de archivo mediante *next generation sequencing*. Dicho estudio de biomarcadores confirmó el beneficio de tratamiento con aflibercept en términos de supervivencia global con una hazard ratio (HR) de 0.80 (IC 0.65-0.99), similar en la población por intención de tratar (1226 pacientes, HR 0.82, IC 0.71-0.93). En concreto, la población *BRAF* mutada (100% *RAS* nativos); demostró presentar una clara tendencia a obtener beneficio de la combinación investigacional a modo de supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas. Es bien sabido, que existe un porcentaje de tumores de colon *BRAF* mutados que presentan un subtipo molecular tipo 4 en que la angiogénesis tiene una particular relevancia (13). Por otro lado, el mal pronóstico y rápida evolución de estos pacientes, nos debe hacer priorizar aquellas estrategias terapéuticas que ofrezcan beneficio en términos de tasa de respuesta como es el caso de la combinación de FOLFIRI y aflibercept.

En cualquier caso, los CCR *BRAF* mutados son tumores heterogéneos, de gran complejidad biológica y todavía quedan muchas líneas de investigación por desarrollar para identificar las mejores estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marais R, Marshall CJ. Control of the ERK MAP kinase cascade by Ras and Raf. *Cancer Surveys* 1996;27:101-25.
2. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, Dawson E, Kok C, Clements J, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10.1.
3. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
4. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-94.
5. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474.
6. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483:100-103.
7. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mt colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012;2:227-35.
8. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mt metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015;21:1313-20.
9. Tabernero J, Geel RV, Guren TK, et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mt colorectal cancer (BRAFM CRC). *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3544.
10. Corcoran RR, André T, Yoshino T, et al. Efficacy and circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the BRAF inhibitor dabrafenib (D), MEK inhibitor trametinib (T), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *ESMO meeting Abstract* 2016 4550.
11. 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. Epub 2012 Sep 4.
12. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017 35:15 suppl, 3538-3538.
13. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350-6.

Últimas aportaciones de la vinorelbina oral en la práctica clínica diaria

MANUEL RUIZ BORREGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La vinorelbina es un fármaco citotóxico perteneciente al grupo de alcaloides de la vinca (1), fue descubierta por el farmacólogo francés Pierre Potier y su equipo del Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) en los años 80 del pasado siglo, y aprobada en Francia en el año 1989 para su utilización en el cáncer de pulmón no microcítico y en 1991 para el cáncer de mama metastásico. En 1994 recibió la aprobación en Estados Unidos por la United States Food and Drug Administration (FDA) al igual que en Europa en estas indicaciones (2).

La formulación oral del fármaco ha demostrado su equivalencia con la formulación intravenosa pero con una comodidad mayor para el paciente (3,4). De manera general el tratamiento oral supone un beneficio en cuanto a calidad de vida para los pacientes y los cuidadores, hecho que debe considerarse importante sobre todo en el contexto de una enfermedad metastásica (5), tanto en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (6) como con cáncer de mama (7) es una alternativa adecuada (Fig. 1).

De manera más reciente el uso de la vinorelbina oral en esquemas de administración metronómica puedes suponer una ventaja añadida en términos de eficacia, perfil de toxicidad y comodidad para el paciente (8). Esta pauta puede ser algo parecido a la percepción del tratamiento hormonal que tiene la paciente con cáncer de mama metastásico.

En cáncer de pulmón no microcítico el tratamiento con vinorelbina oral metronómica es una opción muy adecuada sobre todo en pacientes mayores (9), el empleo de 50 mg tres veces por semana consigue una tasa de beneficio clínico cercano al 60% con una toxicidad moderada o grave prácticamente nula. Este esquema también ha demostrado ser una alternativa terapéutica razonable en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico pretratados (10).

El cáncer de mama es la patología en la que más experiencia tenemos con el tratamiento con vinorelbina oral

en pauta metronómica (11,12), frecuentemente los ensayos se han planteado para pacientes mayores con cáncer de mama metastásico, pero también se ha empleado en perfiles de mujeres diferentes como las diagnosticadas de metástasis cerebrales (13). Además del tratamiento en monoterapia existe experiencia en al tratamiento combinado de vinorelbina oral metronómica tanto con fármacos diana (14), como con otros citotóxicos orales como la capecitabina (15).

Especialmente interesante es el empleo de vinorelbina mas trastuzumab en el fenotipo de pacientes HER-2 positivas, su eficacia está comprobada en ensayo fase III prospectivo en la pauta intravenosa (16) pero también existen datos positivos en estudios retrospectivos con la pauta oral (17). Está en marcha un estudio de fase II, estudio VICTOR 4, para evaluar el tratamiento con trastuzumab subcutáneo más vinorelbina oral metronómica a partir de segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, esta pauta se ha convertido ya en una alternativa “práctica” en muchos servicios de oncología médica tras trastuzumab-pertuzumab y TDM1, sino hay ensayos clínicos disponibles.

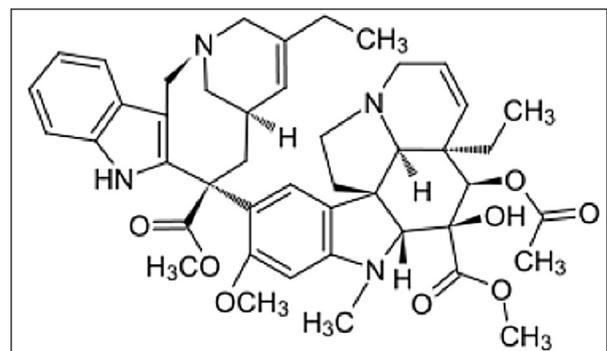


Fig. 1.

Recientemente se han presentado en el San Antonio Breast Cancer Symposium, los resultados de un ensayo, NORBREAST 231 (18) que compara vinorelbina oral (a dosis “estándar”) frente a paclitaxel semanal, en primera línea de quimioterapia paliativa para pacientes receptores hormonales positivas, HER-2 negativas y que han recibido al menos una terapia hormonal; ambos tratamientos tienen una eficacia similar, en términos de Disease Control Rate (Tablas I y II) y con menos alopecia y neuropatía periférica en el brazo vinorelbina. Para este mismo perfil de pacientes acaba de terminar el reclutamiento del ensayo TEMPOBREAST que compara la pauta convencional de vinorelbina oral con la pauta metronómica.

TABLA I
CLINICAL ACTIVITY

<i>ITT population</i>	<i>OV</i> <i>n = 66</i>	<i>p</i> <i>n = 65</i>
Objective response – CR + PR – RECIST 1.1 [95% CI]	20% [10.9-31.3]	40% [28.0-52.9]
Stable disease	56%	35%
Disease Control Rate (CR + PR + SD ≥ 6 weeks) [95% CI]	75.8% [63.6-85.5]	75.4% [63.1-85.2]
Median duration of Disease Control [95% CI]	6.5 months [5.0-8.7]	8.7 months [7.0-10.0]
Progression-Free Survival [95% CI]	5.4 months [4.3-6.8]	6.4 months [5.1-8.3]
Time to Treatment Failure [95% CI]	4.2 months [3.3-5.1]	4.6 months [2.7-5.5]

OV: vinorelbina oral; P: paclitaxel.

TABLA II
OVERALL SURVIVAL

	<i>OV n = 66</i>	<i>p n = 65</i>
Median Overall Survival [95% CI]	Not reached [21.5-x]	25.7 months [13.0-x]
Patients alive at 6 months	91%	88%
Patients alive at 9 months	86%	78%
Patients alive at 12 months	77%	68%

BIBLIOGRAFÍA

- Luis Bravo Díaz: Farmacognosia, Elsevier España S.A., 2003, ISBN 84-8174-651-7.
- Vega Ávila E, Velasco Lezama R, Jiménez Estrada M. Las plantas como fuente de compuestos antineoplásicos. Revisión. Rev Bioquímica, julio-septiembre, vol. 31, n° 003, 2006, Asociación Mexicana de bioquímica clínica, A.C., Distrito Federal México, pp 97-111.
- Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. Annals of Oncology 2001;12(11):1643-9.
- Bourgeois H, Vermorken J, Dark G, et al Evaluation of oral versus intravenous dose of vinorelbine to achieve equivalent blood exposures in patients with solid tumours. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;60(3):407-13. Epub 2007 May 31
- Barni S, Freier B, Garau I et al Burden of advanced breast cancer for patients and caregivers in Europe: comparison of two treatment forms of vinorelbine, oral and intravenous. Curr Med Res Opin 2016;32(11):1807-12.
- Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Młodkowska H, et al A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. Ann Oncol 2001;12(10):1375-81.
- Barni S, Mouysset JL, Sediva M, Zamagni C4 Garau I. Brio: A European Prospective Observational Study to Assess the Burden of Disease and Treatment in Metastatic Breast Cancer (Mbc) Patients Treated with Oral Vinorelbine (Nvboral) or Intravenous Vinorelbine (Ivino). Value Health 2014;17(7):A647. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2345.
- Briasoulis E, Aravantinos G, Kouvatseas G Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. BMC Cancer 2013;13:263. DOI 10.1186/1471-2407-13-263.
- Camerini A, Puccetti C, Donati S, et al Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial). BMC Cancer 2015;15:359.
- Kontopodis E, Hatzidaki D, Varthalitis I et al. A Phase II study of metronomic oral vinorelbine administered in the second line and beyond in non-small cell lung cancer (NSCLC): a Phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. J. Chemother 2013;25:49-55.
- Addeo R, Sgambato A, Cennamo G et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. Clin. Breast Cancer 10, 301–306 (2010).
- De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. Tumori 2015;101(1):30-5.
- Addeo R, Sperlongano P, Montella L et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases. Cancer Chemother. Pharmacol. 2009;70:603-9.
- Saloustros E, Kalbakis K, Vardakis N et al. Metronomic vinorelbine plus bevacizumab as salvage therapy for patients with metastatic breast cancer. J. BUON 16, 215–218 (2011).
- Cazzaniga ME, Torri V, Villa F et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: the Phase I-II VICTOR-1 study. Int. J. Breast Cancer 2014;769-90.
- Andersson M1, Lidbrink E, Bjerre K, et al Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol. 2011;29(3):264-71.
- Bergen E, Berghoff AS, Rudas M et al Taxanes Plus Trastuzumab Compared To Oral Vinorelbine Plus Trastuzumab in HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. Breast Care (Basel) 2014;9(5):344-8.
- Aapro M, Ruiz Borrego M, Staroslawska E, et al . Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial) SABCS 2017 P6-14-03.

Retos del abordaje integral del dolor

YOLANDA ESCOBAR

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

DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO (DIO)

Hay múltiples definiciones del dolor irruptivo oncológico (DIO) pero quizá una de las más clarificadoras es la siguiente: “una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad que sufre el paciente oncológico cuando este presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides” (1).

Su presencia es común en los pacientes oncológicos y aunque las cifras varían mucho entre las diversas series, podemos estimar una frecuencia de entre el 40 y el 80% (2).

Su etiopatogenia es la misma que la del dolor crónico oncológico: fundamentalmente el propio tumor pero también los tratamientos aplicados contra este y los procesos concomitantes o complicaciones.

Respecto a su fisiopatología comparte los mismos mecanismos que el dolor crónico y, como él, se clasifica en *nociceptivo* (28%) –a su vez *somático* o *visceral*–, *neuropático* (10%) y *mixto* (52%) (3).

Respecto a sus mecanismos desencadenantes el DIO se clasifica en dos grandes grupos: *idiopático/espontáneo* e *incidental*.

El *idiopático* se desencadena sin causa conocida, no es previsible ni prevenible. El *incidental*, a su vez, se desencadena por algún hecho o acontecimiento que puede ser *voluntario* (caminar, deglutir la comida), *involuntario* (orinar, respirar) o *procedimental* (relacionado con maniobras diagnósticas o terapéuticas).

Características clínicas de un episodio tipo de DIO (4):

- Su máxima intensidad aparece a los 10 minutos (5 min en DIO incidental).
- La duración media de los episodios es de 60 minutos.
- Predomina el dolor incidental.

- La intensidad media es *elevada*: (EVA de 7).
- La media de número de episodios por día es de 3.
- Para considerarse aliviado el DIO, la EVA debe descender +/- 4 puntos en la EVA.

Para diagnosticar el DIO hay que conocer su existencia y tenerlo en cuenta cuando se hace la anamnesis del dolor al paciente. Un método rápido y sencillo de sospecharlo es aplicar el algoritmo de Davis (5) que consiste en tres sencillas preguntas que intentan saber si el paciente tiene un dolor basal, si este está controlado con la medicación y si, a pesar de ello, tiene crisis de dolor no controlable con la medicación pautaada. La respuesta afirmativa a las tres preguntas nos permite saber que estamos ante un DIO y ya podemos profundizar en la anamnesis para conocer todas sus características.

El tratamiento del DIO ha sido inexistente o incorrecto durante mucho tiempo, de tal forma que solo la mitad de los episodios recogidos en las series han recibido algún tipo de analgesia y, cuando se han usado opioides, se producía un desfase entre su temporalidad y la del efecto analgésico de los fármacos usados; tal era el caso de la morfina de liberación rápida (intervalo hasta acción de 30 minutos y 4 horas de duración del efecto) y de cualquiera de los otros opioides de liberación rápida. Fue la aparición del citrato de fentanilo transmucoso quien cambió este panorama pues su acción ultrarrápida, con un intervalo hasta comienzo de analgesia de entre 5 y 15 minutos, y una duración del efecto entre una y dos horas, así como su alta eficacia, encajó como un guante en las características del DIO y ha permitido su control en aquellos pacientes tolerantes a opioides que lo sufren.

Los fentanilos ultrarrápidos de los que disponemos en España nos permiten su uso por diversas vías (nasal, oral, sublingual) y, aunque no todos tienen la misma velocidad en el inicio de la analgesia, todos están diseñados para controlar un episodio “tipo” de DIO (6) (Tabla I).

TABLA I

FENTANILOS TRASMUCOSOS DISPONIBLES EN ESPAÑA (MODIFICADO DE VIRIZUELA JA ET AL. C&T ONCOLOGY 2012)

<i>Fentanilo</i>	<i>Actiq®</i>	<i>Effentora®</i>	<i>Pecfent®</i>	<i>Abstral®</i>	<i>Instanyl®</i>	<i>Breakyl®</i>	<i>Avaric®</i>
Aplicación	Aplic TMO	Comp buc/sl	Espray IN pec	Tableta SL	Espray IN Ac	Película bucal	Comp SL
Dosis inicio	200 mcg	100 mcg	100 mcg	100 mcg	50 mcg	200 mcg	133 mcg
Tpo aplicac	15 min	14-25 min	Inmediato	Inmediato	Inmediato	15-30 min	Inmediato
Analg signific	15 min	10 min	5 min	7-11 min	5-10 min	15 min	6 min
Tmax*	20-40 min	48 min	20 min	30-60 min	12-15 min	60 min	50-90 min
Tpo a 2ª dosis	30 min	30 min	4 horas	15-30 min	10 min	4 horas	15-30 min
Biodisponibilidad	50% (abs)	65% (abs)	120% (relat)	70% (estim)	89% (abs)	71% (abs)	70% (no abs)
Precisa titulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Precisa saliva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
autorregulable	Sí	No	No	No	No	No	No

T_{max}^* : tiempo para alcanzar la concentración máxima.

La eficacia de estos fármacos se ha demostrado en un metaanálisis donde se concluye que su eficacia es superior a la de la morfina en el control analgésico del DIO (7).

Es importante considerar que, a diferencia de los opioides indicados para el tratamiento del dolor crónico oncológico, estos fármacos no son intercambiables ni tienen dosis equianalgésicas, por lo que cada uno de ellos debe ser titulado desde sus dosis inferiores en un ascenso progresivo y tipificado para cada uno hasta encontrar la dosis óptima.

También hay que recordar que para poder usar estos fármacos los pacientes deben ser tolerantes a opioides, es decir, tienen que ser tratados con unas dosis mínimas de estos para su dolor basal; de otra forma, no están indicados, pues no estaremos ante un verdadero DIO.

La prescripción debe ser controlada médicamente para evitar conductas de abuso que en países como EE. UU. ya constituyen un verdadero problema de salud pública.

El conocimiento del DIO es, a pesar de todo el material bibliográfico, insuficiente y, por ello es importante que se sigan haciendo estudios donde se puedan determinar datos de prevalencia, detección y adecuación del tratamiento comparando las percepciones teóricas con las situaciones reales (estudio *activo*) o las barreras que se estiman importantes para su correcto tratamiento por partes de los médicos, los pacientes y las administraciones sanitarias, así como las posibles soluciones a las mismas (estudio BAR-DIO). Ambos están pendientes de publicación.

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES (EIO)

Los opioides son magníficos fármacos analgésicos que constituyen la base del tratamiento del dolor oncológico moderado e intenso. A sus muchas virtudes se

unen una serie de efectos de clase que pueden dificultar su uso y alterar la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Entre estos efectos destaca el estreñimiento por su alta frecuencia y porque puede aparecer al comienzo del uso del opioide y mantenerse durante toda la duración del tratamiento, pues no se desarrolla tolerancia para él.

El estreñimiento afecta aproximadamente a un 40% de los pacientes tratados con medicación opioide (8) cuando se valoran los resultados de los ensayos clínicos, pero puede alcanzar el 80% en los estudios observacionales y las encuestas.

El EIO forma parte de los estreñimientos de causa iatrogénica y, aunque los opioides son los principales causantes no son los únicos fármacos de uso común que pueden producirlo (9).

El EIO es, sobre todo, un efecto de la acción opioide sobre los receptores mu localizados en el tubo gastrointestinal, en el sistema nervioso entérico (10) (Tabla II).

TABLA II

MECANISMOS LOCALES POR LOS QUE LOS OPIOIDES PRODUCEN EL ESTREÑIMIENTO

- Inhibición de la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico
- Reducción de la motilidad propulsiva del músculo liso y aumento del tono esfinteriano en el píloro y en el ano
- Disminución de las secreciones gastrointestinales
- Aumento de la reabsorción de líquidos
- Prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal

Para el *diagnóstico del EIO* se aplican los criterios ROMA IV-C6 que son, básicamente, dos (11):

1. Aparición de nuevos síntomas de estreñimiento o empeoramiento de estos cuando se inicia, modifica o incrementa un tratamiento con opioides; estos síntomas deben incluir al menos 2 de los siguientes:
 - Esfuerzo en más del 25% de las defecaciones.
 - Heces grumosas o duras en más del 25% de las defecaciones.
 - Sensación de evacuación incompleta en más del 25% de las defecaciones.
 - Sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en más del 25% de las defecaciones.
 - Necesidad de maniobras manuales para facilitar la defecación en más del 25% de las veces.
 - Menos de 3 deposiciones espontáneas a la semana.
2. Sin el uso de laxantes, rara vez se presentan heces con poca consistencia en el paciente.

Debido a su habitual infradiagnóstico e infratratamiento, el EIO suele pasar desapercibido en la clínica pero, en las encuestas, resulta un factor determinante en la pérdida de calidad de vida de los pacientes que lo sufren con una consecuencia muy negativa, pues pueden suspender los opioides como tratamiento analgésico para paliar este problema (12).

TRATAMIENTO DEL EIO

El desafío del tratamiento del EIO consiste en controlar el estreñimiento sin perjudicar la analgesia, es decir, no verse en la necesidad de reducir o suspender los opioides.

Es importante conocer la situación previa del paciente, los otros posibles fármacos astringentes que tome, y que puedan contribuir a perpetuar el estreñimiento, los síntomas que presenta y las características de las heces (mediante la escala de Bristol), así como las medidas que ya haya tomado, sin éxito.

Para el manejo del EIO se recomienda iniciar medidas no farmacológicas de fácil cumplimiento y comunes para cualquier estreñimiento, como incrementar la ingesta hídrica y los alimentos ricos en fibra, el ejercicio físico moderado y una rutina horaria para la deposición, pero no suelen ser suficientes.

En el capítulo de los fármacos laxantes, hay varias familias con diferentes mecanismos de acción: aumentadores de la motilidad, formadores de masa, emolientes y osmóticos, más o menos útiles y en algunos casos contraindicados, según cual sea el origen del problema.

Varios estudios demuestran que los laxantes convencionales no consiguen solucionar el problema del EIO,

incluso cuando se asocian varios con distintos mecanismos de acción y tampoco se considera ningún tipo superior a otro en eficacia (13).

Otro tipo de fármacos diseñados para tratar el EIO son aquellos que actúan bloqueando específicamente sobre los receptores opioides del tracto gastrointestinal. Entre ellos están la combinación de oxicodona con naloxona, la naloxona misma y los PAMORA (*Peripherally Acting Mu Opioid Receptor Antagonist*) que se caracterizan por no atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer el efecto antagónico solamente a nivel periférico. Este grupo incluye la metilnaltrexona, el alvimopan y el naloxegol. La metilnaltrexona se administra por vía subcutánea y tiene indicaciones restringidas; el alvimopan está disponible en formulación oral pero su uso queda restringido al íleo postoperatorio.

El naloxegol (Moventig®) es un derivado pegilado de la naloxona el cual, debido a dicha pegilación, no atraviesa la barrera hematoencefálica y solo realiza la acción antagónica de los receptores a nivel intestinal, sin afectar al efecto analgésico central (14). Se ha formulado para uso por vía oral en comprimido único diario de absorción rápida y en dos dosis: 12,5 y 25 mg.

Los ensayos en los que se ha basado su aprobación son los KODIAK (con un reclutamiento superior a los 5.000 pacientes), 2 de ellos realizados sobre pacientes con dolor crónico no oncológicos y EIO (KODIAK 4, KODIAK 5) y uno (KODIAK 6) para pacientes oncológicos.

Los resultados de los dos grandes estudios fase III, el KODIAK 4 y el KODIAK 5 muestran que la dosis de 25 mg de naloxegol se asoció de forma significativa con un menor tiempo hasta la deposición en comparación con el placebo. Además, la analgesia mediada por opioides, determinada mediante las puntuaciones de dolor de la escala EVN y el uso diario de opioides no se veía afectada por el tratamiento con naloxegol, el cual tampoco se asoció con signos de síndrome de abstinencia de opioides.

La tolerancia al naloxegol fue buena; los efectos adversos notificados fueron sobre todo gastrointestinales y, en general, se produjeron con mayor frecuencia con la dosis de 25 mg (15).

El estudio KODIAK 6, dirigido a pacientes oncológicos con dolor crónico y EIO tuvo un cierre precoz por falta de reclutamiento, de forma que no se pudieron sacar conclusiones.

Los estudios KODIAK 7 y KODIAK 8 evaluaban tolerabilidad y seguridad a largo plazo y ambos fueron positivos (16).

Naloxegol está indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

Es importante hacer estudios que nos permitan saber cuál es la actitud de los oncólogos ante el EIO en la práctica clínica. El estudio EIO-50 tiene este objetivo y sus datos, todavía no publicados, nos proporcionarán una valiosa información al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar Alvarez Y, Biete i Solá S, Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañás Rueda A, Rodríguez Sánchez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: Recomendaciones de Consenso. *Rev Soc Esp del Dolor* 2013;20(2):61-8.
2. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
3. Mercadante S, et al. Meaningful cut-off pain intensity for breakthrough pain changes in advanced cancer patients. *Curr Med Res Opin* 2013;29:93-7.
4. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46(5):619-27.
5. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *E J Pain* 2009;13:331-8.
6. Virizuela JA, Escobar Y, Casinello J, Borrego P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of medical Oncology (SEOM) C & T Oncology 2012;14:499-504.
7. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manag* 2014;47:772-785 e775.
8. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112(3):372-80.
9. McMillan SC. Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control* 2004;11(3 suppl 1):3-9.
10. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frokjaer JB, Andressen T, Drewers AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012;72(14):1847-65.
11. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;50(6):1393-407.
12. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10(1):35-48.
13. Coyne K, LoCasale RJ, Datto CJ, Sexton CC, Yeomans K, Tack J. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;23(6):269-81.
14. Holzer P. Non-analgesic effects of opioids: management of opioid-induced constipation by peripheral opioid receptor antagonists: prevention or withdrawal? *Curr Pharm Des* 2012;18(37):6010-20.
15. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for Opioid-Induced Constipation in Patients with Noncancer Pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-96.
16. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-9.

Algoritmo del tratamiento actual del cáncer gástrico avanzado

RUTH VERA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico se sitúa en quinto lugar en incidencia en nuestro medio y ocupa el sexto lugar en mortalidad aunque a nivel mundial es el cuarto tumor con mayor mortalidad. En los últimos años hemos asistido a un cambio en las características epidemiológicas de estos tumores, con un incremento del cáncer gástrico de localización proximal.

Se establece como cáncer gástrico avanzado aquellos casos que se diagnostican con enfermedad irreseccable, bien por tener enfermedad localmente avanzada (el 30% de los casos al diagnóstico), o por tener enfermedad metastásica (otro 30%), así como los enfermos con recaídas (el 60% de los resecaos). Globalmente, en torno al 80% de los pacientes con cáncer gástrico van a tener enfermedad avanzada.

En esta situación, la mediana de supervivencia global es de 10-12 meses, siendo la quimioterapia la principal arma terapéutica. En los últimos años, la inhibición de HER2 ha demostrado un beneficio en supervivencia con respecto al tratamiento con quimioterapia sola en los pacientes con sobreexpresión de HER2.

Recientemente, el Cancer Genoma Atlas Research Network, ha descrito cuatro subtipos moleculares en el cáncer gástrico (1):

- Tumores infectados por EBV.
- Tumores con inestabilidad de microsatélites.
- Tumores con estabilidad genómica.
- Tumores con inestabilidad cromosómica.

Los tumores del grupo 1 se caracterizan por mutaciones en el gen PIK3CA, amplificaciones en el gen JAK2 y sobreexpresión de PD-L1. El grupo 2 por mutaciones de TP53 y activación de RTK-RAS. El grupo 3 por déficit de MLH-1 y amplificación de VEGFA y, el grupo 4,

se asocia a cáncer gástrico tipo difuso y mutaciones en CDH1 y RHOA. Estos hallazgos nos ayudarán en un futuro a una mejor elección de las dianas terapéuticas para cada paciente.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

PRIMERA LÍNEA

Antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia, se debe determinar el status de HER2, ya que aproximadamente el 20% de los pacientes está sobreexpresado y esto puede tener influencia en la elección del tratamiento.

La administración de quimioterapia tiene un claro impacto en supervivencia cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (HR = 0.39; 95 CI 0.28.0.52), generando, además, una mejoría en la calidad de vida de aquellos pacientes que son tratados, fundamentalmente en aquellos con estado funcional mantenido (2,3). Actualmente, no existe un régimen de quimioterapia considerado estándar y la elección depende, esencialmente, del perfil del paciente.

Entre los años 1997 y 2000, varios estudios evidenciaron que los regímenes de quimioterapia en combinación eran superiores a la monoquimioterapia (4,5). Tanto CF (cisplatino/5FU) como ECF (4-epirrubicina, cisplatino y 5FU) se podían considerar como regímenes de referencia. Estos esquemas aportan tasas de respuestas radiológicas que oscilan entre el 20 y el 40%, aunque, desgraciadamente, éstas suelen prolongarse por poco tiempo, con medianas de tiempo hasta la progresión en torno a 4-5 meses y muy pocas respuestas completas (alrededor del 5%), siendo la mediana de supervivencia de tan sólo 7-10 meses. El beneficio parece focalizarse en aquellos pacientes con buen estado general, y la toxicidad e incomodidad del tratamiento (especialmente la de los esque-

mas con cisplatino) no es, en absoluto, despreciable. Con el fin de mejorar la tasa de respuestas y los perfiles de toxicidad, se abrieron varias líneas de investigación.

¿Es el oxaliplatino una alternativa al cisplatino?

Varios estudios han demostrado la no inferioridad del oxaliplatino frente al cisplatino. La combinación de fluorouracilo-leucovorin con oxaliplatino mostró una tendencia a mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que la combinación de fluorouracilo-leucovorin con cisplatino a costa de una mayor neurotoxicidad. El beneficio en supervivencia global y tasa de respuestas fue mayor en los pacientes mayores de 65 años (6). El estudio REAL2 (estudio de no inferioridad) ha comparado 4 esquemas diferentes, sustituyendo el cisplatino por oxaliplatino y el 5FU por capecitabina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuestas, ni en la supervivencia libre de progresión. EOX (epirubicina, oxaliplatino y capecitabina) fue superior a ECF en supervivencia global (11.2 vs 9.9 meses, $p=0.02$). Las tasas de respuesta fueron 40,7%, 46,4%, 42,4% y 47,9% para los esquemas ECF, ECX, EOF y EOX (7).

También se ha ensayado la sustitución de cisplatino por irinotecan. En un estudio fase III, la combinación irinotecan/5FU no mostró beneficio en tiempo a la progresión pero sí en perfil de toxicidad frente a cisplatino/5FU (4).

El papel de los taxanos

El estudio FASE III V325, comparó el régimen DCF (docetaxel, cisplatino y 5FU) con CF. El objetivo principal era el tiempo a la progresión, y entre los objetivos secundarios destacaba la supervivencia global. El estudio fue positivo para su objetivo principal, cuya mediana fue de 5.6 meses en el brazo de TCF frente a 3.7 meses en el brazo de CF. También fueron estadísticamente superiores los resultados en el brazo de TCF con respecto a la supervivencia, supervivencia a 2 años y tasa de respuestas. En cuanto a la toxicidad, la neutropenia grado 3-4, la neutropenia febril y la diarrea fueron más frecuentes con TCF que con cisplatino/5FU. Es de destacar que la neutropenia febril del esquema TCF disminuyó del 30% al 12% con la administración de factores estimulantes de colonias (8). Dicha toxicidad obliga a añadir docetaxel esencialmente en pacientes seleccionados por su buen estado funcional.

¿Es superior el triplete al doblete?

No hay estudios concluyentes que hayan demostrado la superioridad del triplete frente al doblete, sin embar-

go sí que los pacientes tratados con tres fármacos sufren una toxicidad mayor y repercusión en su calidad de vida. Análisis de subgrupos con buen estado general y/o necesidad de una mayor respuesta podrían hallar un nicho de pacientes en los que el triplete fuera una mejor opción.

Pacientes con sobreexpresión de HER2

En el estudio TOGA (9), un 22.1% de los pacientes analizados (810 pacientes) fueron positivos para HER2 (IHQ 3+ o FISH+), siendo dicha positividad mayor en el subtipo intestinal de Lauren (32%) y en tumores de la unión EG (32.2%). La combinación de trastuzumab a quimioterapia en pacientes HER2 positivo, otorgó un incremento de la supervivencia cercana a los 3 meses (13.8 vs 11.1 meses). Ese beneficio fue sustantivamente mayor en pacientes IHQ 2+FISH+ y en IHQ 3+, donde se alcanzaron una mediana de supervivencia de 16 meses. Dicho beneficio se produjo, también, en cuanto a incremento de la tasa de respuestas radiológicas y del intervalo libre de progresión, sin generar la adición de trastuzumab una mayor toxicidad. Actualmente se está investigando la mejor dosis de trastuzumab (HELOISE trial) así como el papel del trastuzumab después de la progresión.

SEGUNDA LÍNEA

La aplicación de una segunda línea de tratamiento está justificada en pacientes con estado funcional mantenido. Tres estudios aleatorizados han valorado el rol de la quimioterapia en segunda línea. El primero, un estudio alemán (AIO trial), fue interrumpido prematuramente por falta de reclutamiento pero el estudio demostró un beneficio en supervivencia en aquellos pacientes tratados con irinotecan trisemanal (HR 0.48; 95% CI 0.23-0.92; $p = 0.023$) así como en tasa de respuestas (44% vs. 5%) (10). El segundo, es un estudio aleatorizado coreano, que incluía pacientes con buen estado general que habían progresado a fluoropirimidinas y platino. El estudio demuestra el beneficio de la aplicación en segunda línea de irinotecan o docetaxel frente a cuidados de soporte (HR 0.64; 95% CI 0.466-0.86392; $p = 0.009$) (11). En el mismo sentido, en el ensayo fase III COUGAR-02 se incluyeron pacientes con status performance 0-2 tras progresión a fluoropirimidinas y platino y se comparó el tratamiento con docetaxel frente a cuidados de soporte. Este estudio demostró beneficio en supervivencia (5.2 vs. 3.6 meses; $p = 0.01$) y beneficio clínico en dolor, disfagia y náuseas (12). La determinación de variables como estado funcional, hemoglobina basal, tiempo a la progresión con la primera línea (mayor o menor a 6 meses), CEA y el número de localizaciones con metástasis (mayor o

menor de 3) ayudan a establecer el beneficio esperable a una segunda línea de tratamiento.

Además de la quimioterapia, se han investigado también terapias dirigidas relacionadas con la angiogénesis. En este sentido el tratamiento con ramucirumab (anticuerpo monoclonal Ig1 frente al receptor 2 de VEGF) ha demostrado beneficio en el tratamiento en segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado, siendo en la actualidad el único agente antiangiogénico aprobado para esta indicación. Este hecho se basa en los resultados de los ensayos REGARD y RAINBOW.

El ensayo fase III REGARD evalúa el tratamiento con ramucirumab en monoterapia mostrando un beneficio en supervivencia global (5.2 vs. 3.8 meses; HR: 0.776, 95%IC: 0.603-0.998) y en supervivencia libre de progresión (2.1 vs. 1.3 meses; HR: 0.483, 95%IC: 0.376-0.620) con buena tolerancia al tratamiento y siendo la HTA el efecto secundario más frecuente (13).

Ramucirumab también ha demostrado beneficio en segunda línea cuando es añadido a la quimioterapia. El ensayo fase III RAINBOW randomizó pacientes a recibir paclitaxel con o sin ramucirumab. La adición del anticuerpo se tradujo en un beneficio en supervivencia global (9.6 vs. 7.4 meses; HR: 0.807, 95%IC: 0.678-0.962), en supervivencia libre de progresión (4.4 vs. 2.9 meses; HR: 0.635, 95%IC: 0.539-0.752) y en tasa de respuestas (28% vs. 54%; $p = 0.0001$) (14).

CONCLUSIONES

Antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia en un paciente con cáncer gástrico avanzado se debería determinar el status de HER2. En los pacientes que no sobreexpresan HER2 la alternativa mejor de tratamiento en primera línea sería un doblete de quimioterapia basado en platino/oxaliplatino más una fluoropiridina, dejando los tripletes para situaciones concretas. En estos momentos tenemos suficiente evidencia para tratar estos pacientes tras progresión a una primera línea siendo la mejor alternativa de tratamiento en segunda línea la combinación de taxol con ramucirumab. La secuencia de tratamiento para los pacientes con sobreexpresión de HER sería igual pero añadiendo trastuzumab a la combinación de platino más fluoropiridina en la primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Genoma Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;202-9.
2. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1997;8(2):163-8.
3. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;29;8:CD004064.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2903-9.
5. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Díaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;14:204-13.
6. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al.: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;20:26(9):1435-42.
7. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.
8. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
10. Thuss-Patience P, Deist T, Hinke A, et al. Irinotecan versus best supportive care as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009;27(15):4540.
11. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1513-8.
12. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadley J, et al.: COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78-86.
13. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.
14. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.

Cáncer de páncreas: segunda línea, ¿tenemos ahora una opción real de secuenciación?

TERESA MACARULLA

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

El cáncer de páncreas representa un problema de salud importante a nivel mundial. A pesar de su baja incidencia, presenta una alta mortalidad, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años menor del 10% (1). Desafortunadamente las previsiones para el año 2020-2030 son desalentadoras para el cáncer de páncreas. Según un artículo publicado en la revista Cancer Research por Rahib *et al.*, la previsión en la próxima década en Estados Unidos es que el cáncer de páncreas sea la segunda causa de muerte por cáncer, por delante de tumores con una alta prevalencia como el cáncer de mama, de próstata o de colon (2) (Fig. 1).

Desde el año 1997 en que Burris publicó un artículo que demostraba la eficacia de gemcitabina respecto 5-fluorouracilo, ningún esquema de tratamiento había mejorado de forma clínicamente significativa los resultados de la monoterapia con gemcitabina. En los últimos años la introducción de dos nuevos esquemas de tratamiento en primera línea; FOLFIRINOX y gemcitabina en combinación con nab-paclitaxel (3,4), ha permitido mejorar las armas terapéuticas en esta enfermedad, y con ello mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Tras el fallo a la primera línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, distintos fármacos han mostrado actividad, por lo que se han realizado algunos ensayos clínicos fase 3 para probar su eficacia.

El estudio CONKO-003 fue el primer estudio fase III randomizado con resultados positivos en segunda línea (5). Se incluyeron 168 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que hubieran progresado a una primera línea de tratamiento con gemcitabina en monoterapia. Los pacientes fueron randomizados a recibir ácido folínico 200 mg/m² y fluorouracilo 2000 mg/m² en 24h los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo (FF) o el esquema OFF que consistía en añadir al esquema FF oxaliplatino 85 mg/m² los días 8 y

22. La mediana de supervivencia del grupo OFF fue de 5.9 meses (95% IC 4.1-7.4) y la del grupo FF de 3.3 meses (95% IC 2.7 a 4.0). La hazard ratio (HR) fue de 0.66 (95% IC 0.48-0.92, p = 0.01). La tasa de efectos adversos fue similar en los dos grupos, a excepción de la neurotoxicidad grado 1 y 2 que fue reportada en 29 pacientes (38.2%) en el grupo OFF y en 6 (7.1%) del grupo FF (p < 0.001).

Sin embargo, otro ensayo clínico fase 3 ha evaluado la combinación de oxaliplatino y 5-Fluoruracilo (5-FU), obteniendo resultados contradictorios. El estudio Pancreox (6), es un ensayo clínico fase 3 randomizado y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado con ECOG 0-2 que hubieran recibido tratamiento con gemcitabina previamente. El objetivo primario del estudio fue supervivencia

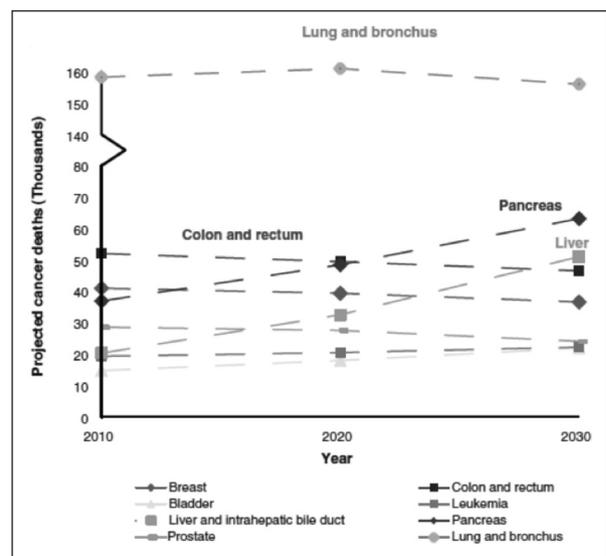


Fig. 1.

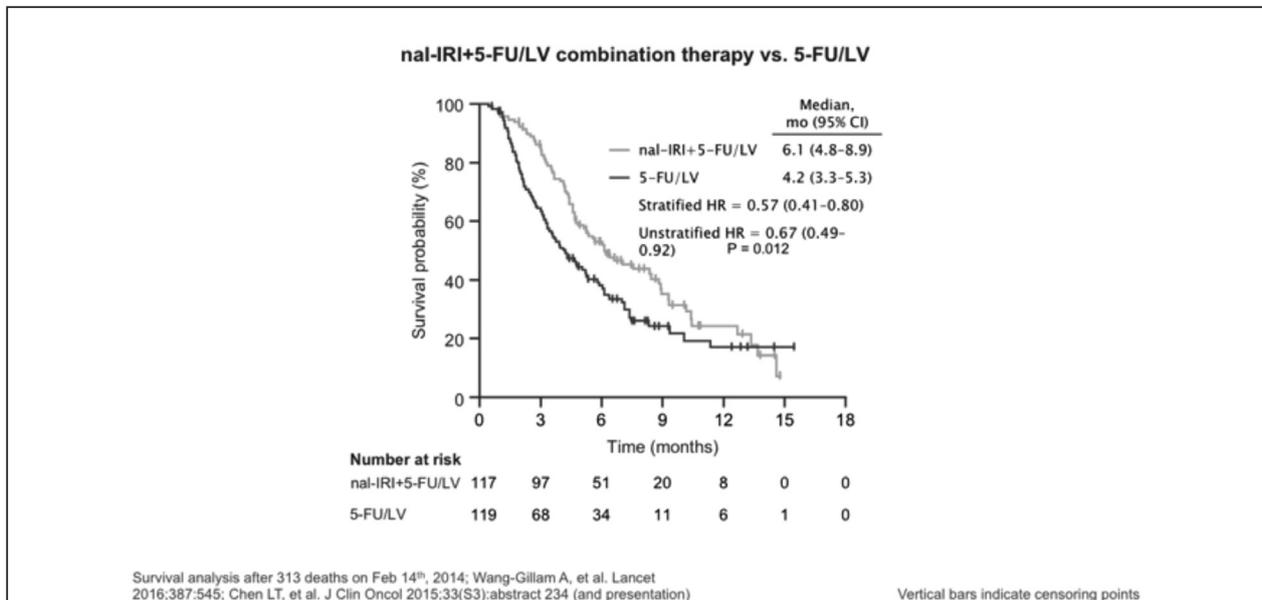


Fig. 2.

libre de progresión. Los pacientes fueron randomizados a recibir mFOLFOX6 *versus* 5-FU y leucovorin. No hubo diferencias en supervivencia libre de progresión (3.1 meses *versus* 2.9 meses; $p = 0.99$). Asimismo, la supervivencia global fue inferior en los pacientes asignados a la rama de mFOLFOX6 (5.1 meses *versus* 9.9 meses; $p = 0.02$). En los pacientes asignados a la rama de mFOLFOX6 hubo un aumento de la toxicidad con un 63% de eventos grado 3-4, mientras que sólo fue del 11% en los del brazo de fluorouracilo y leucovorin.

Tras estos resultados contradictorios no queda claro el papel del oxaliplatino en el tratamiento de segunda línea del cáncer pancreático.

Recientemente ha sido publicado el estudio NAPOLI-1 (6). Se trata de un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, randomizado y abierto. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que hubieran sido tratados previamente con quimioterapia basada en gemcitabina. Los pacientes se randomizaron a recibir irinotecan nanoliposomal en monoterapia; fluorouracilo y ácido folínico; y la combinación de irinotecan nanoliposomal, fluorouracilo y ácido fólico. El objetivo primario del estudio fue supervivencia global. Entre enero de 2012 y setiembre 2013 417 pacientes fueron asignados a tratamiento. La supervivencia global en pacientes asignados a la rama de combinación fue de 6.1 meses *versus* 4.2 meses en la rama de fluorouracilo y ácido folínico (Fig. 2). El estudio también fue positivo para la rama de la combinación en el resto de objetivos de eficacia: supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y disminución del marcador tumoral CA 19.9. No hubo diferencias entre la rama de irinotecan nanoliposomal y 5-FU y ácido folínico. Los eventos grado 3 o grado 4

que ocurrieron más frecuentemente fueron neutropenia, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga.

Tras la publicación del estudio Napoli, se introduce el concepto de secuencia en el tratamiento del cáncer de páncreas, siendo la única secuencia soportada por estudio randomizados fases III, el tratamiento con gemcitabina y nab-paclitaxel, seguido de irinotecan liposomal en combinación con 5-fluorouracilo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
2. Rahib L, Smith B, Aizenberg R, et al. Projecting Cancer incidence and death to 2013: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-21.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. PRODIGE Intergroup: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreas cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
4. Von Hoff, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
5. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwane I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423-9.
6. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3914-20.
7. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.

El valor de la selección de pacientes en cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC)

FEDERICO ROJO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El mayor conocimiento y comprensión de la inmunología tumoral y de los mecanismos de escape de la respuesta inmune del tumor han llevado recientemente a un interés renovado en el desarrollo de diversas formas de inmunoterapia en el cáncer. Uno de los mayores éxitos ha sido el desarrollo de inhibidores del control inmunitario, en concreto, anticuerpos contra la muerte programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1). Nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab han modificado drásticamente el paradigma de tratamiento en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y han demostrado significativas mejoras en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes frente al tratamiento clásico basado en quimioterapia. Las estrategias de enriquecimiento en selección de pacientes con mayor probabilidad de respuesta han identificado que los niveles de expresión detectados por inmunohistoquímica de PD-L1 son un biomarcador predictivo de beneficio. De forma concreta, una proporción tumoral mayor al 50% parece ser predictiva de mejores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global con pembrolizumab en comparación con quimioterapia con platino en pacientes con NSCLC en estadio avanzado sin tratamiento previo. Aunque estos datos subrayan la importancia de PD-L1 para guiar las decisiones terapéuticas,

existen enormes desafíos en este campo, como el uso en los laboratorios de diferentes plataformas de detección de PD-L1, la disponibilidad de diferentes anticuerpos para las técnicas de inmunohistoquímica y las diversas definiciones de positividad de PD-L1. Conocemos además que la expresión de PD-L1 dentro de los tumores puede ser heterogénea y dinámica, como lo reflejan las discrepancias de expresión entre el tumor primario y las metástasis, así como la observación clínica de que muchos pacientes con tumores con expresión de PD-L1 baja o negativa también pueden beneficiarse de estos tratamientos. Dados estos obstáculos, existe una necesidad urgente de seguir explorando e identificando biomarcadores más robustos o con mayor capacidad predictiva, tanto en tejido como basadas en métodos mínimamente invasivos (plasma, biopsia líquida). Biomarcadores en este sentido y que están en fase exploratoria pueden mencionarse la carga mutacional tumoral, la cuantificación de neoantígenos asociados al tumor, la identificación y medida del fenotipo inflamado basado en cuantificación de linfocitos infiltrantes en el estroma del tumor (TILs), el repertorio inmune asociado al tumor o detectable en sangre periférica, firmas de expresión de genes relacionados con respuesta inmune o la caracterización de la flora bacteriana intestinal.

Pembrolizumab: nuevo estándar de tratamiento en primera línea de pulmón

MÓNICA CEJUELA SOLÍS, JESÚS BRENES CASTRO Y DELVYS RODRÍGUEZ-ABREU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de Gran Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

A día de hoy, el carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP) sigue constituyendo la entidad neoplásica con mayor tasa de mortalidad a nivel mundial. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad se encuentra en estado avanzado, lo que limita en gran medida el pronóstico, con medianas de supervivencia inferiores al año. Tradicionalmente, la terapia de elección en primera línea para los pacientes con CPNCP con enfermedad irreseccable y metastásica (estadio IIIB y IV) se basaba en dobles de platino (cisplatino, carboplatino) asociados a otros agentes antineoplásicos como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina o bevacizumab. En aquellos tumores que presentan las mutaciones consideradas de buen pronóstico, como la translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) o la mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores de la tirosinkinasa constituyeron un gran cambio en el tratamiento, manteniéndose hoy día como terapia de elección.

En los últimos años el desarrollo de la inmunoterapia, específicamente los anti PD1/L1, han cambiado radicalmente el tratamiento del CPNCP, y hoy ya son parte del arsenal terapéuticos tanto en primera línea como en líneas sucesivas. Varios estudios fase 3 se han publicado hasta la fecha demostrando mayores tasas de respuesta (TRO) y más prolongadas, mayor supervivencia global y con perfiles de toxicidad menos agresivos.

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) con capacidad de fijación al receptor de muerte programada 1 (PD-1), bloqueando su unión a los ligandos específicos PDL1 y PDL2. El receptor PD-1 está involucrado en el equilibrio de la respuesta inmune, suprimiendo la actividad de los linfocitos T. PDL1 y PDL2, se expresan en células dendríticas, aunque también pueden estarlo en células neoplásicas y del microambiente tumoral como mecanismo de evasión inmunitaria. De esta forma, al

unirse al receptor PD-1, pembrolizumab potencia la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, incluyendo la actividad antitumoral.

Actualmente pembrolizumab en monoterapia está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en España, como tratamiento en primera línea en CPNCP metastásico con expresión de PD-L1 superior al 50%, sin mutación para EGFR y ALK y en CPNCP localmente avanzado o metastásico con expresión de PDL-1 de al menos 1% que hayan recibido tratamiento quimioterápico previamente, o terapia dirigida en los casos de ALK y EGFR mutados.

El grado de expresión tumoral de PDL1 se ha relacionado con la respuesta tumoral a pembrolizumab en carcinoma de pulmón. En un estudio retrospectivo con el marcador 22C3 de DAKO se demostró que la prevalencia de expresión de PD-L1 en las células tumorales del CPNCP >1% es de un 66% y >50% en un 28%.

El estudio fase I Keynote001, fue el primero en identificar la posibilidad de utilizarlo como marcador predictivo de respuesta al tratamiento. Se incluyeron 550 pacientes con CPNCP en diferentes cohortes y los pacientes con expresión para PD-L1 fuertemente positivos presentaron TRO del 36,3 vs. 13,2% en los que PD-L1 \geq 1-49% y 8,1% en los que PD-L1 <1%. La SLP y SG fue mayor también en los pacientes con PD-L1 \geq 50%.

Posteriormente, en el ensayo fase II/III Keynote 010, se comparó pembrolizumab versus docetaxel en pacientes pretratados con expresión positiva para PDL1 (>1%). Un total de 1034 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 mg/kg (n = 345), 10 mg/kg (n = 346) o docetaxel (n = 343). La mediana de SG para pembrolizumab 2 mg/kg (dosis establecida en ficha técnica) fue de 10.4 meses con una HR 0,71, p = 0,00076, frente a 8,5 meses con docetaxel. En el grupo de pacientes con PD-L1 \geq 50% la SG con pembrolizumab 2 mg/kg fue de 14.9 meses, con HR 0,54; p = 0,00024, frente a 8,2 meses

con docetaxel. La dosis de 10 mg/kg (no aprobada) también presentó resultados favorables, con HR 0,61 para el global de pacientes, y HR 0,50 en pacientes con TPS $\geq 50\%$. En cuanto a la SLP, en la población global no se observó un aumento significativo con pembrolizumab 2 mg/kg, HR 0,88, $p = 0,06758$. La TRO en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ fue del 18% para pembrolizumab 2 mg/kg, y del 9,3% con docetaxel. En PD-L1 $\geq 50\%$, fue del 30,2% vs. 7,9.

Actualmente tenemos datos de SG a 30 meses, donde el porcentaje de pacientes vivos fue superior en los brazos de pembrolizumab (22.1% 2 mg/kg, 29.5% 10 mg/kg y 12.3% en docetaxel).

Basados en estos datos se diseña el estudio fase 3, Keynote 024, que da el registro a pembrolizumab como tratamiento de primera línea del CPNPC con expresión fuertemente positivo de PD-L1 ($> 50\%$) y mutación negativa para EGFR y ALK.

El Keynote 024 es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico en el que se comparó pembrolizumab frente a quimioterapia en primera línea en pacientes con CPNPC, PD-L1 fuertemente positivo. El objetivo principal fue la SLP, controlando como variables secundarias SG, TRO al tratamiento según criterios RECIST 1.1 y la seguridad. De una muestra inicial de 1934 sujetos, 305 pacientes fueron incluidos, aleatorizándose a recibir tratamiento con pembrolizumab (dosis fija de 200 mg cada 3 semanas con un máximo de 35 dosis o hasta progresión clínica o radiológica) o quimioterapia basada en dobles de platino a elección del investigador (4-6 ciclos). En pacientes con histología no escamosa se aceptó mantenimiento con pemetrexed. Los sujetos del grupo control con progresión de la enfermedad, podían realizar crossover al brazo de pembrolizumab.

La SLP obtenida fue de 10,3 meses en el brazo de pembrolizumab, frente a los 6 del grupo de quimioterapia (HR: 0.50, $p > 0.001$). Las variables secundarias también resultaron estadísticamente significativas, con un aumento de la TRO, 44.8% vs. 27.8%) y de la SG a un año del 70% de los pacientes frente a un 54%. Como dato, se observó menor beneficio en términos de SLP en mujeres y no fumadores, mientras que los mejores resultados en términos de SLP fueron en histología escamosa. Recientemente se han actualizado los datos de SG tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, y la HR es de 0,63 y la mediana de supervivencia de 30 meses (IC 18.3-no alcanzado) vs. 14.2 meses (IC 9.8-19). La supervivencia a dos años es de un 51.5% en el brazo tratado con pembrolizumab vs. 34.5% con quimioterapia, todo esto a pesar de un crossover del 62.3%, lo que justifica la necesidad en este grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 comenzar desde el inicio con Pembrolizumab.

En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab se ha evaluado en 2799 pacientes (1567 con melanoma avanzado y 1232 con CPNPC) y se asocia principalmente con reacciones adversas de tipo inmunológico,

entre las que se incluyen fatiga, trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), reacciones cutáneas (erupción cutánea y prurito) y alteraciones musculoesqueléticas (artralgia). En el KN-024 la seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento ($n = 305$, 154 tratados con pembrolizumab). La mediana de exposición al tratamiento fue de 214 días en los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y de 106 días en los tratados con quimioterapia. El 56,5% y 15% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses respectivamente. Se hicieron controles periódicos de evaluación de síntomas y calidad de vida en los pacientes incluidos evidenciándose una mayor tolerancia al mismo, con aparición más tardía de la sintomatología considerada más invalidante (disnea, tos y dolor torácico) y menor tasa de efectos secundarios grado 3 o mayor (26,6% vs. 53,3%). De los EA de especial interés los más frecuentes fueron hipotiroidismos (9,1%), hipertiroidismo (7,8%), neumonitis (5,8%), reacciones asociadas a la perfusión (4,5%) y EA dérmicos (3,9%). De estos, el 9,7% fueron de grado 3-5, siendo los más frecuentes dérmicos (3,2%), neumonitis (2,6%) y colitis (1,3%).

Actualmente está en marcha un ensayo adicional de pembrolizumab en primera línea (Keynote 042) en pacientes con expresión de PDL1 mayor o igual 1% que ya terminó el reclutamiento y aportará información sobre la eficacia de pembrolizumab en los pacientes con una menor expresión PD-L1.

Diversos estudios preclínicos han demostrado que los regímenes de quimioterapia pueden aumentar el efecto antitumoral de la inmuno. Además, tanto la radioterapia como la quimioterapia pueden inducir aumento de la expresión de PDL1 en las células tumorales.

El Keynote-021 es un ensayo fase 1/2 en primera línea, que dispone entre otros, de una cohorte G, que compara el tratamiento con carboplatino y pemetrexed con o sin la adición de pembrolizumab. La SLP se incrementa significativamente en el brazo de la combinación (19 meses vs. 8.9), con una mediana de SG no alcanzada vs. 20.9 meses en el brazo de quimioterapia. No obstante, este beneficio clínico de la combinación se acompaña de un aumento de la toxicidad grado 3-5 (41% vs. 29%).

Actualmente dos estudios fase 3, el Keynote 189 en no escamoso (régimen de platino y pemetrexed asociado o no a pembrolizumab) y el Keynote 407 en escamoso (carboplatino asociado a plactaxel/nabplactaxel asociado o no a pembrolizumab) han concluido su reclutamiento y esperamos tener más datos en primera línea con independencia de la expresión o no del PD-L1. En conclusión, pembrolizumab constituye el tratamiento de elección en primera línea del CPNPC metastásico PD-L1 fuertemente positivo, EGFR y ALK negativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.
2. Hui R, Ghandi L, Carcereny Costa E, et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). *J Clin Oncol* 2016;34(15):9026.
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540-50.
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.

¿Qué tenemos que tener en cuenta para el aumento de la supervivencia en 2.^a línea de cáncer de pulmón?

JAVIER DE CASTRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

En los últimos años hemos asistido a un avance muy importante en el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón. Hace apenas tres años, solo disponíamos de la quimioterapia basada en Docetaxel, con resultados muy modestos, mediana de supervivencia libre de progresión de un par de meses y supervivencia global de solo 9 meses. Por ello, la llegada de la inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución, ya que hasta tres fármacos, dos anti-PD-1 y un anti-PD-L1 han demostrado un beneficio significativo sobre la quimioterapia en los correspondientes estudios comparativos fase III.

La estrategia de desarrollo de investigación clínica de estos tres agentes, Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab ha sido diferente. Mientras que Nivolumab diseñó sus estudios basándose en los dos tipos histológicos más frecuentes, carcinoma escamoso (Estudio Checkmate 017) y adenocarcinoma (Estudio Checkmate 057), Pembrolizumab estableció su estudio pivotal (Estudio Keynote 010) centrándose solo en los pacientes con tumores que tuvieran expresión de PD-L1. Más recientemente, Atezolizumab hizo su estudio incluyendo todo tipo de pacientes, los dos tipos histológicos y tumores con expresión y sin expresión de PD-L1 (Estudio OAK). A pesar de estas diferencias, los cuatro estudios realizados han demostrado beneficio en supervivencia sobre el Docetaxel, estándar de quimioterapia de segunda línea, con HR de 0.59 del estudio Checkmate 017, HR de 0.67 del Keynote 010, HR de 0,72 del Checkmate 057 y HR de 0.73 del estudio OAK. Aunque el resultado es globalmente positivo en todos ellos, se han evidenciado diferencias en el beneficio de los pacientes en función de una serie de marcadores clínicos y del tumor.

La expresión de PD-L1 ha demostrado una correlación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia: en todos los estudios a mayor expresión de PD-L1 mayor probabilidad de supervivencia. De forma inversa, en los estudios que incluyeron pacientes con tumores PD-L1

negativos, tanto Nivolumab como Atezolizumab demostraron un beneficio menor en este grupo de enfermos. Incluso en el estudio Checkmate 057, el subgrupo de pacientes con adenocarcinomas PD-L1 negativo no presentaba un claro beneficio del Nivolumab sobre el Docetaxel. Por tanto, a pesar de los problemas que ha habido con la heterogeneidad de los anticuerpos utilizados para el estudio inmunohistoquímico de PD-L1 entre los diferentes estudios, PD-L1 tiene un claro valor predictivo positivo para identificar los mejores respondedores a la Inmunoterapia. Sin embargo, todos los estudios han evidenciado que la Inmunoterapia es capaz de conseguir un 20% de largos supervivientes a tres años. Cuando se han analizado las características de esos pacientes, la mayoría se caracterizaban por haber tenido una respuesta clínica y radiológica a la Inmunoterapia, pero no todos tenían tumores con expresión positiva de PD-L1 lo que invita a buscar otros métodos de valoración de la posible respuesta a la Inmunoterapia.

Recientemente el estudio de la carga mutacional del tumor está tomando fuerza como predictor consistente del beneficio de la Inmunoterapia. Aunque los análisis todavía son preliminares, este parámetro parece definir mejor que el PD-L1 los pacientes que pueden beneficiarse más de la Inmunoterapia. El mayor desafío ahora es implementar la evaluación del estudio de la carga mutacional, que implica hacer análisis de secuenciación masiva, todavía lejos de ser una realidad en la práctica clínica actual.

Una buena valoración del estado clínico del paciente puede ser muy útil también para elegir la opción de la Inmunoterapia o de la quimioterapia como tratamiento de segunda línea. Todos los datos apuntan a que aquellos pacientes que han tenido una buena y prolongada respuesta a la primera línea de quimioterapia y que mantienen un buen estado general son buenos candidatos a la Inmunoterapia. Por el contrario, aquellos pacientes con progresiones rápidas a la quimioterapia de primera línea

o que tengan mal estado general la mejor opción de tratamiento podría ser la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018-28.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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(10027):1540-50.

Hacia un nuevo paradigma de tratamiento en el cáncer de mama HER-2 positivo

M.^a ISABEL GALLEGOS SANCHO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia

El cáncer de mama con expresión del oncogén HER-2 representa en torno a un 18-20% del total de los cánceres de mama. Los avances en el conocimiento de su biología, han llevado a las mejoras en los tratamientos diana, permitiendo incrementar de forma significativa la supervivencia de nuestras pacientes, tanto en estadios precoces como avanzados.

La mayoría de los diagnósticos se producen en etapas iniciales (9 de cada 10), siendo la combinación de quimioterapia (taxanos con o sin antraciclinas) y 1 año de trastuzumab el referente estándar de tratamiento (1-3). Sin embargo entre 2 y 4 de cada 10 pacientes no alcanzan la curación a pesar de este tratamiento (4). Por otro lado, esquemas de quimioterapia de menor duración como doce semanas de paclitaxel más un año de trastuzumab, consiguen demostrar excelentes resultados en términos de supervivencia en pacientes de menor riesgo (5).

Pensando en mejorar los resultados incorporando los nuevos fármacos diana, el desarrollo de la terapia neoadyuvante cobra especial relevancia en el subtipo HER-2, al demostrarse que existe una asociación entre la tasa de respuestas completas patológicas (RpC) y los resultados clínicos de las pacientes a largo plazo, en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) (6,7). Esto lleva a posicionarse a las agencias regulatorias, permitiendo la aprobación de fármacos en cáncer de mama temprano de alto riesgo, siempre que el mecanismo de acción del fármaco esté bien caracterizado, que los resultados muestren un importante incremento en la RpC, toxicidades menores, y sujeto a la presentación de los datos de SLE y SG de estudios de confirmación. Dicha confirmación puede venir a través de un seguimiento prolongado del estudio neoadyuvante si es lo suficientemente grande o a través de un estudio adyuvante separado fase III. Este modelo de aprobación de fármacos, permite satisfacer la necesidad en poblaciones de riesgo en un tiempo mucho menor que lo habitual en el enfoque convencional.

La adicción de Pertuzumab al trastuzumab y a la quimioterapia neoadyuvante, demostró un incremento en la tasa de RpC, así el estudio NEOSPHERE (8) muestra un incremento significativo en torno a un 18% al añadir 4 ciclos de pertuzumab (llegando a un 45,8% de RpC solo con taxano y doble bloqueo). Con un seguimiento a 5 años (9), se observó una SLE favorable a favor del tratamiento con pertuzumab y de las pacientes que obtuvieron RpC. El estudio TRYPHAENA (10) cuyo objetivo principal era seguridad cardiaca, nos permitió confirmar tasas de respuestas completas de hasta un 61% (doble bloqueo más la antraciclina y el taxano sin incremento de toxicidad cardiaca) y de un 66% (esquema de doble bloqueo más taxano - carboplatino), datos similares a los obtenidos en el estudio BERENICE. Estos datos llevaron a la aprobación por la FDA y la EMEA del doble bloqueo (trastuzumab-pertuzumab) más quimioterapia para pacientes con tumores HER-2 operables de alto riesgo (> 2 cm), localmente avanzados o inflamatorios, sujeto a que se confirmara este beneficio en un estudio confirmatorio de adyuvancia.

El estudio APHINITY (11) es el estudio de adyuvancia fase III que evaluó el papel de añadir pertuzumab durante una año al tratamiento estándar tras la cirugía. El 63% de las pacientes tenían afectación ganglionar y un 36% no tenían expresión de receptores hormonales. El objetivo primario SLEI (supervivencia libre de enfermedad invasiva) se cumple a favor de añadir pertuzumab siendo de un 94,1 % *versus* 93,2% en la rama del placebo (estimado a los 3 años), con una HR de 0.81. Señalar que en el diseño del estudio la tasa estimada para el grupo control era de 89,2%. En la cohorte de pacientes con afectación ganglionar la SLEI es de 92% a favor de pertuzumab *versus* un 90,2% el placebo. En la población sin afectación ganglionar, la SLEI es de un 97,5% frente a un 98,4% en el grupo control. No hubo incremento de toxicidad cardiaca en ninguno de los dos grupos, sí diarrea

grado 3 más frecuente durante el tiempo de tratamiento con quimioterapia en el grupo de pertuzumab de un 9,8% frente a un 3,7 % del grupo placebo. Podemos decir por lo tanto que se confirman los datos de supervivencia en el estudio de adyuvancia a favor de añadir el doble bloqueo en el global de pacientes HER-2, lo cual estaría “a favor de validar ese beneficio visto en la neoadyuvancia”, si bien aunque es estadísticamente significativo, podemos reflexionar si es clínicamente relevante para el global de pacientes (en términos absolutos estamos hablando de una disminución del 0.9% del riesgo de recurrencia a 3 años). En diciembre del 2017, la FDA aprueba pertuzumab para el tratamiento adyuvante de las pacientes HER-2 positivo de alto riesgo de recurrencia (receptores hormonales negativos y/ o afectación ganglionar). Esto nos lleva a ampliar el reto y “definir quienes necesitan más y quienes menos”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
2. Piccart- Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
4. Gianni L, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. *Lancet Oncol* 2014;15:640-7.
5. Tolaney SM, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-41.
6. Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
7. Broglio KR, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant therapy in HER 2 positive Breast Cancer with long term outcomes. A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(6):751-60.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2 positive breast cancer: a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5- year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (Neosphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 17: 791-800.
10. Scheneeweiss A, Chica S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2- positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278-84.
11. Gunter von Minckwitz, MD, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER-2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 13, 377 (2):122-131.

Estrategias terapéuticas del nuevo escenario del cáncer de mama avanzado por perfil de paciente

ANA LLUCH HERNÁNDEZ

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico de Valencia. Valencia

INTRODUCCIÓN

El cáncer es el mayor problema de salud pública en el mundo en la actualidad. Una de cada 4 muertes es debida al cáncer en Estados Unidos (1).

En Europa, en el año 2012, se diagnosticaron 3.45 millones de nuevos casos de cáncer con 1.75 millones de muertes. El cáncer más común diagnosticado fue el cáncer de mama con 464000 casos. En cuanto a mortalidad, el cáncer de mama ocupa el tercer puesto, con 131.000 casos anuales (2).

Aproximadamente el 20% -30% de las pacientes con cáncer de mama localizado desarrollarán cáncer de mama metastásico (CMM) y alrededor de un 5% de los nuevos diagnósticos se realizan ya con una enfermedad avanzada. La mediana de supervivencia después del diagnóstico de CMM es de aproximadamente 2 a 5 años, dependiendo del fenotipo tumoral.

En la mayor parte de las pacientes, el CMM es incurable. Por lo tanto, el objetivo de la terapia es prolongar la vida y mejorar o preservar la calidad de vida, a costa de una toxicidad mínima (3).

Si es posible, se recomienda la biopsia de la lesión metastásica para reevaluar (o evaluar por primera vez, si la paciente presenta enfermedad metastásica *de novo*) los biomarcadores (receptor de estrógeno [RE] / receptor de progesterona [RP], receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2] y el marcador de proliferación Ki 67). La elección del tratamiento dependerá del subtipo tumoral, la carga de la enfermedad, las terapias previas, la necesidad de tratamientos locales, y por último los factores y las preferencias relacionados con el paciente.

CMM LUMINAL (RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO)

Es el fenotipo de CMM más común, y se asocia con un mejor pronóstico. El tratamiento de elección en la mayor parte de las pacientes es la terapia endocrina (TE).

La secuencia TE óptima es desconocida y depende del estado menopáusico, TE previa, duración de la respuesta, perfil de toxicidad del fármaco y disponibilidad y preferencias de la paciente (Fig. 1).

La resistencia endocrina puede ser causada por la pérdida de RE, alteraciones del gen RE (ESR1) o la regulación positiva de vías alternativas (HER2, PI3K / Akt / mTOR).

La resistencia a TE se puede superar mediante terapias dirigidas a mecanismos desregulados: receptores del factor de crecimiento, vía PI3K / Akt / mTOR y regulación del ciclo celular. Las terapias que consiguen aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP) aprobadas, el momento actual, incluyen el inhibidor de mTOR everolimus y los inhibidores de CDK 4/6 palbociclib y ribociclib (4).

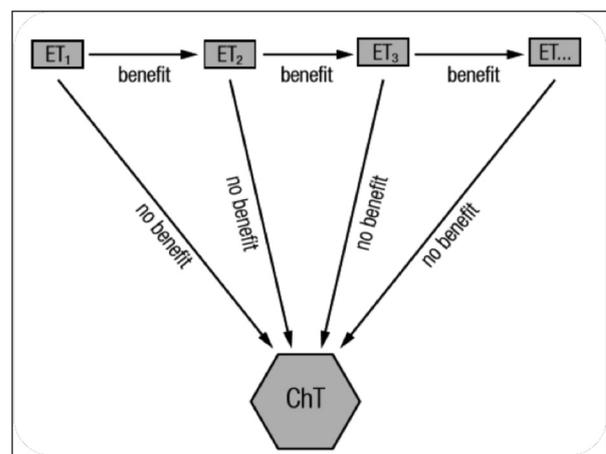


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en el CMM luminal (ET: terapia endocrina; ChT: quimioterapia) (Modificado de Cardoso F, et al. *Breast Cancer Essentials for Clinicians*. 2017 European Society for Medical Oncology. ISBN: 978-88-941795-3-8).

CMM HER2 POSITIVO (Fig. 2)

Los agentes dirigidos contra la proteína transmembrana HER2 han modificado el curso natural del cáncer de mama HER2 positivo y, por lo tanto, son componentes esenciales de la primera línea y de las líneas de tratamiento posteriores (5).

Actualmente se han aprobado cuatro agentes dirigidos contra HER2 con diferentes actividades y mecanismos de acción: trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y T-DM1.

El pertuzumab añadido al trastuzumab más quimioterapia proporciona un beneficio significativo de la supervivencia global y se recomienda en el contexto de la primera línea de tratamiento del CMM HER2 positivo (6).

T-DM1 es la opción más utilizada en segunda línea y en líneas posteriores y tiene un perfil de toxicidad aceptable. Combina el agente quimioterápico DM1 con el trastuzumab (7).

La quimioterapia más lapatinib o trastuzumab es otra opción de tratamiento. Después de lograr el control de la enfermedad con quimioterapia combinada con un agente anti-HER2, la terapia de mantenimiento con un agente anti-HER2 debe continuarse hasta la progresión.

Los agentes anti-HER2 pueden causar toxicidad cardíaca. La evaluación y monitorización cardíacas previas al tratamiento son obligatorias. La cardiotoxicidad en la mayor parte de los casos, suele ser reversible.

CMM TRIPLE NEGATIVO

En comparación con los otros subtipos de CMM, el cáncer de mama triple negativo se asocia con un tiempo más corto de recaída, una mayor probabilidad de metástasis viscerales y una supervivencia inferior. Sus células se caracterizan por no expresar ni receptores hormonales ni HER2.

El CMM triple negativo es altamente heterogéneo y no hay terapias dirigidas disponibles actualmente aunque sí un gran número de agentes en estudio.

Las opciones de terapia sistémica están limitadas a la quimioterapia, si bien es cierto que la mayoría de estos tumores son altamente quimiosensibles.

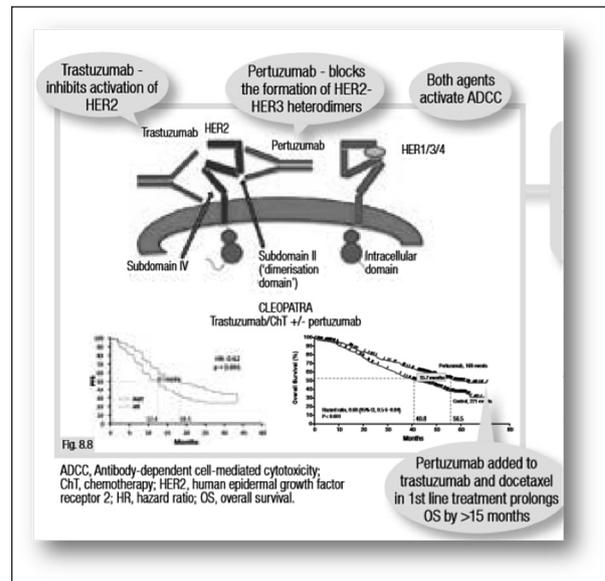


Fig. 2. Mecanismo de actuación de Pertuzumab y Trastuzumab. B. Resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global del estudio Cleopatra (Modificado de Cardoso F, et al. *Breast Cancer Essentials for Clinicians*. 2017 European Society for Medical Oncology. ISBN: 978-88-941795-3-8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
3. Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V. *ESMO Handbook. Breast Cancer Essentials for Clinicians*. 2017 European Society for Medical Oncology. ISBN: 978-88-941795-3-8
4. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-19.
5. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078-99.
6. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
7. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.

Limitaciones en el uso de combinaciones con platino en el cáncer de ovario recurrente

ANA DE JUAN FERRER

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

INTRODUCCIÓN

En 1986 se incorpora el platino como un estándar en la primera línea del cáncer de ovario (CO) (1). Desde entonces, ha constituido un fármaco esencial no solo en el tratamiento inicial de este tumor, sino también en la recaída donde muchas pacientes requerirán varias líneas terapéuticas, entre ellas el retratamiento con platino (2). Este agente alquilante se une al surco mayor del ADN y provoca su efecto citotóxico formando puentes intra e intercatenarios. Si los sistemas reparativos de la célula fallan, estos daños del DNA no se pueden corregir y la célula tumoral muere. Esta deficiencia en la reparación homóloga ocurre en un porcentaje no despreciable de tumores ováricos: por ejemplo, la mitad de los tumores serosos de alto grado (70% del total), tienen esta alteración y es una de las explicaciones de la especial actividad del platino y sus derivados en este tumor.

Hasta hace pocos años eran pocas las alternativas terapéuticas al platino. Recientemente, y en las pacientes que presentan una recaída tardía (intervalo libre de tratamiento desde la última dosis de platino de más de 6 meses, ILTp > 6 m), se han incorporado nuevas opciones que también están ligadas al platino en gran medida:

- Por una parte, los inhibidores de PARP (3). Se administran como terapia de mantenimiento en tumores BRCA mutados (o no), que hayan respondido a platino.
- Por otra, los antiangiogénicos como bevacizumab (4,5). Su uso es concomitante con una combinación con platino y, posteriormente, se mantienen en monoterapia como mantenimiento.

En cualquiera de los casos, en la elección terapéutica de la recaída del CO participan otros muchos factores además del 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) (6,7).

Pero en ciertas circunstancias y para determinadas pacientes, el retratamiento con platino no es la mejor opción (8):

- Pacientes con reacciones de hipersensibilidad al carboplatino.
- Pacientes con toxicidad residual secundaria a los tratamientos previos con platino.
- Pacientes con recaídas con intervalo libre de tratamiento con platino menor de 1 año.

PACIENTES CON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD AL CARBOPLATINO

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 5º ciclo, un 6,5% en el 6º ciclo, un 27% a partir del 7º ciclo y hasta un 44% en la tercera línea de tratamiento) (9).

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 entencimiento 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 al mismo tras una reacción de hipersensibilidad a carboplatino (10).

Los protocolos de desensibilización pueden ser útiles hasta en un 70% de los casos. Se deben reservar 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.

PACIENTES CON TOXICIDAD RESIDUAL SECUNDARIA A LOS TRATAMIENTOS PREVIOS CON PLATINO

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 (11) 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 nefrotoxicidad y la ototoxicidad pueden condicionar la reutilización de estos agentes alquilantes. En estas ocasiones, hay que calibrar los pros y contras de retratar con platino y puede ser recomendable utilizar otras combinaciones que permitan un intervalo libre de ciertas toxicidades (12).

PACIENTES CON RECAÍDAS CON INTERVALO LIBRE DE TRATAMIENTO CON PLATINO MENOR DE 1 AÑO

La quimiosensibilidad a los compuestos con platino teóricamente aumenta de forma proporcional con el intervalo libre desde la última dosis. Así 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 producen 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 un combinación con platino, mientras que en recaídas de 6-12 meses, en las que la sensibilidad a este fármaco no es tan clara, otras posibilidades sin platino se podrían considerar. La hipótesis de esta estrategia radica en que la prolongación artificial del intervalo libre de platino utilizando otros fármacos podría revertir la sensibilidad al mismo.

El primer estudio randomizado publicado que indaga esta cuestión es el MITO 8 (13). Compara la secuencia experimental con monoterapia sin platino (en su mayoría doxorubicina liposomal pegilada, [DLP] seguida de una

combinación con platino, frente a la secuencia inversa. Se demuestra que la prolongación artificial del ILTp no es efectiva en recaída de CO "parcialmente sensible" (SG mediana 21,8 meses frente 24,5 meses, HR 1,38, 95% CI 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 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 comunicado. 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 fase III OVA-301 (14). 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 supervivencia global (SG) (23 meses frente 17,1 meses). La administración de esta combinación sin platino permitió retrasar la utilización de platino y 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).

El peculiar mecanismo de acción de trabectedina pudiera explicar estos resultados (16). Tiene un efecto dual, no solo interfiere directamente con el ADN de las células tumorales (efecto citotóxico) sino que, además, lo hace con el microambiente tumoral propiciando acciones antiangiogénicas e inmunomoduladoras. Su unión al surco menor de la doble hélice del ADN y el desplazamiento de factores transcripcionales es uno de los mecanismos reconocidos. Induce la parada del ciclo y la muerte celular por un mecanismo no dependiente de p53, que se incrementa de forma llamativa en células deficientes en mecanismos reparativos de recombinación homóloga, como mutaciones en BRCA-1/2 y con NER (sistema reparativo por escisión de nucleótidos) íntegro. En líneas celulares, se ha observado que la resistencia a trabectedina se relaciona con la pérdida de función de sistema reparativo NER, condición que mejora la respuesta a platino.

El estudio fase II MITO 15 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 (17).

La integración de las combinaciones sin platino (o monoterapia sin platino) e inhibidores de PARP o antiangiogénicos está en marcha. Se han publicado datos de sinergia de olaparib y trabectedina en líneas celulares y está en marcha estudio fase II (OLATRA) que evalúa el mantenimiento con olaparib tras respuesta a trabectedina en pacientes con CO que han recibido más de dos líneas y recaída con ILTp mayor de 6 meses.

En conclusión, en aquellas pacientes con recaída de CO que no sean candidatas a platino por hipersensibilidad, toxicidades previas acumuladas o comorbilidades que impidan el empleo de este fármaco, las combinaciones sin platino son una opción. Además, si la paciente ha recibido bevacizumab en primera línea, e inhibidores de PARP en la primera recaída, se considerará una combinación con trabectedina y DLP en posteriores líneas con ILTp 6-12 meses, reservando el platino para líneas subsiguientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986;57(9):1725-30.
2. 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.
3. Taylor KN, Eskander RN. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2017 Dec 3.
4. 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.
5. 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.
6. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2017;28(8):vi-ii51-viii56.
7. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Inter-Group: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32.
8. Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. *Future Oncol* 2017;13(23s):11-6.
9. 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.
10. Miyamoto S, Okada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(9):795-804.
11. 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.
12. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl* 2014;12(2):13-6.
13. 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.
14. 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.
15. 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(Supl1):11-9.
16. Ray-Coquard I. Biology of ovarian cancer and trabectedin mechanism of action. *Future Oncol* 2013;9(12):11-7.
17. 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.

La realidad de la inmunoterapia en el tratamiento de segunda línea del cáncer renal

OVIDIO FERNÁNDEZ CALVO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Ourense. Ourense

Durante los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento del cáncer renal avanzado, especialmente en la segunda línea de tratamiento, con la aprobación de fármacos que han demostrado un beneficio en supervivencia global. Existen dos grupos terapéuticos principales: Fármacos antiangiogénicos e inmunoterapia.

El cáncer renal ha sido considerado un tumor inmunogénico, como demuestra el hecho de un importante nivel de infiltración linfocitaria, la incidencia de regresiones tumorales espontáneas y las respuestas a agentes inmunoterápicos como interleukina 2 (IL-2) y el interferón alfa (IFN- α) (Itsumi and Tatsugami, 2010). Sin embargo, estos tratamiento benefician a un porcentaje pequeño de pacientes y se asocian a una importante toxicidad.

El desarrollo de la inmunoterapia en los últimos años ha sido muy importante. La estrategia terapéutica consiste en el bloqueo de los puntos de control inmune, para reducir la señalización inhibitoria y restablecer las respuestas inmunitarias naturales frente al tumor. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG4) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.

En cáncer renal avanzado (mRCC) ha demostrado una importante actividad. El desarrollo clínico comenzó con el estudio fase 1b 003, en el que se evaluó la eficacia de Nivolumab en monoterapia. Este estudio incluyó un total de 296 pacientes con cáncer de pulmón, melanoma, mRCC (34 pacientes). Recibieron tratamiento con dosis de 1 y 10 mg/kg cada 2 semanas. Se trata de una población ampliamente tratada. La tasa de respuestas fue del 29% con una duración media de la respuesta de 12.9 meses (McDermott DF 2015). Con un seguimiento medio prolongado, en pacientes con cáncer renal de 63.9 meses para la supervivencia global (SG), esta fue de 22.4 (12.5-48.6) meses y un 27.7% de pacientes vivos a los 5 años (Topalian 2017).

El estudio fase I 009 estudia la actividad inmunomodulatoria de Nivolumab con varios niveles de dosis en 91 pacientes con mRCC. Se realizaron biopsias basales y durante el tratamiento. Las dosis fueron de 0.3, 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas en los pacientes tratados y en los pacientes no tratados de 10mg/kg cada 3 semanas. La tasa de respuestas (TR) fue del 15% y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 43 % en la semana 24 y del 25% en la semana 48. La supervivencia media en pacientes tratados, fue de 16 meses (10.1-NR para la dosis de 0.3 mg/kg), no alcanzada (NR) para la dosis de 2 mg/kg y de 25.2 meses (12-NR) para la dosis de 10mg/kg, no alcanzándose en pacientes no tratados previamente (Choueri, 2016).

El estudio fase 2 010, incluyó un total de 168 pacientes. Nivolumab se administró en monoterapia a dosis de 0.3, 2 o 10mg/kg cada 3 semanas. Se trata también de una población ampliamente tratada en el que la que el 70 % de los pacientes habían recibido más de una línea de tratamiento. Con estas dosis la PFS fue de 2.7, 4, 4.2 meses, la tasa de respuestas del 20, 22 y 20% y la mediana de supervivencia de 18.2, 25.5 y 24.7 meses respectivamente. La duración media de la respuesta fue 22 meses, no objetivándose una relación entre la dosis administrada y la TR, SLP y supervivencia global (Motzer et al 2015).

El estudio Checkmate 025, es un estudio randomizado, fase 3, abierto en el que se compara la administración de Nivolumab a dosis de 3mg/Kg cada 2 semanas frente a Everolimus a dosis de 10mg/día en pacientes que habían recibido una o dos líneas previas de tratamiento antiangiogénico. Se incluyeron un total de 821 pacientes. Las características de los pacientes estaban bien balanceadas en los dos grupos. Un 50 % de los pacientes pertenecían al grupo de pronóstico intermedio y un 15 % de alto riesgo de la clasificación del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), y un 30% habían recibido 2 terapias antiangiogénicas previas.

Nivolumab demostró comparado con Everolimus un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global, 25 vs 19.6 meses; HR 0.73 (98.5% CI, 0.57 a 0.93; $p=0.002$). Este beneficio se objetivó en todos los subgrupos de población independientemente, de la duración de la primera línea de tratamiento, tipo de tratamiento utilizado, edad, número y localización de las metástasis, incluyendo metástasis hepáticas, pulmonares u óseas. No se objetivó, sin embargo, beneficio en la supervivencia libre de progresión siendo en el grupo de Nivolumab de 4.6 meses (95% CI, 3.7 a 5.5) y de 4.4 meses (95% CI, 3.7 a 5.5) en el grupo de Everolimus (HR 0.88; 95% CI, 0.75 a 1.03; $p=0.11$). Un análisis post-hoc en pacientes que no habían fallecido o progresado a los 6 meses, mostró una SLP de 15.6 meses en los pacientes tratados con Nivolumab comparado con 11.7 meses en Everolimus. La tasa de respuestas de los pacientes tratados con Nivolumab fue del 25% con 1% de respuestas completas, un tiempo medio de respuesta de 3.5 meses y una duración media de la respuesta de 12 meses. El estudio permitía la continuación de tratamiento en aquellos pacientes que habiendo progresado progresado por criterios RECIST, y que presentaban un adecuado perfil de seguridad y un beneficio clínico a criterio del investigador. Un 48 % de los pacientes que progresaron, continuaron tratamiento. En el 13 % (20/153) se objetivó una reducción tumoral > 30%, manteniendo un adecuado perfil de seguridad (Escudier, 2017).

En cuanto a la toxicidad, un total de 79 % de los pacientes presentaron efectos secundario de cualquier grado, con tan solo un 18% de toxicidades grado 3 y un 1% grado 4. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga (33%), náuseas (14%), diarrea (12%), pérdida de apetito (12%), prurito (14%), y rash (10%). En este estudio se realizó un análisis de calidad de vida que se evaluó cada 4 semanas utilizando la Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) y la European Quality of Life Dimensions (EQ-5D) y objetivándose una mejoría en los parámetros de calidad de vida y tiempo

más corto en alcanzarlos en los pacientes tratados con Nivolumab (Cella D, 2016).

Debido al beneficio en todos los objetivos analizados, Nivolumab ha alcanzado la mayor puntuación, score 5, en la ESMO –Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) (Escudier B, 2016).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994-1003.
2. Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger H, et al. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5461-71.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27(5):v58-v68.
4. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 2017;72(3):368-76.
5. Itsumi M, Tatsugami K. Immunotherapy for renal cell carcinoma. *Clin Dev Immunol* 2010.
6. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2015;20;33(18):2013-20.
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430-7.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
10. Topalian SL, Hodi S, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Long-Term survival in patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with Nivolumab. P 216. STIC 2017.

Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello

YOLANDA ESCOBAR

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

INTRODUCCIÓN

En ciencia, se conoce como “paradigma” –término acuñado por Thomas Kuhn en su obra *La estructura de las revoluciones científicas* publicada en 1962- aquel marco teórico que recoge los hallazgos científicos pasados, alcanza el reconocimiento de una comunidad científica y se impone, bajo la forma de una “revolución”, sobre otras teorías competidoras como fundamento y punto de partida para las realizaciones futuras.

Sin embargo, un paradigma no explica completamente los problemas planteados en la práctica científica. Las novedades o “anomalías” que surgen de forma inesperada en las investigaciones desafiando la solidez de la teoría dominante dan lugar a una “crisis” durante la cual se incuba la revolución científica que se materializa en la formulación de un nuevo “paradigma” que logra imponerse sobre sus competidores (1).

Si aceptamos esta formulación de la ciencia y su avance y lo trasponemos al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello -dejando de lado las teorías sobre etiopatogenia, desarrollo y diseminación del cáncer en general y de estos tumores en particular- nos encontramos con que lo más parecido a un “paradigma” respecto a su tratamiento es la asunción generalizada por la comunidad científica actual de la necesidad de un manejo multidisciplinar donde la cirugía y la radioterapia son las técnicas fundamentales (al tratarse de una enfermedad de predominio locorregional y muy radiosensible) y la quimioterapia ocupa su nicho, esencial y exclusivo en la enfermedad diseminada y complementario en la enfermedad localmente avanzada. Para tomar decisiones nos basamos en los estudios clínicos y en los metaanálisis de calidad a fin de establecer, según los principios de la medicina basada en las pruebas, qué nivel de evidencia y grado de recomendación tiene cada opción terapéutica.

En cualquier caso, los resultados en estos tumores son insatisfactorios, con una supervivencia a 5 años que está entre el 40 y el 60%, dependiendo de la localización y el estadio (2), por lo que la búsqueda de nuevas teorías que constituyan un nuevo paradigma es necesaria y bien recibida por todas las partes implicadas en su tratamiento.

USOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ACORDES CON EL PARADIGMA ACTUAL

- Con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A la quimioterapia con cisplatino concomitante con radioterapia se ha erigido en el estándar terapéutico de la enfermedad locorregionalmente avanzada (3) pues mejora los resultados de supervivencia de la radioterapia sola, el estándar previo. El cuestionamiento permanente de las dosis e intervalos del platino muestra la insatisfacción por una toxicidad sistémica elevada como precio a pagar por las altas respuestas.
- La quimioterapia adyuvante asociada a la radioterapia en fase postoperatoria también tiene evidencia suficiente (IA) como para formar parte de la práctica clínica habitual cuando hay algún factor de alto riesgo de recidiva locorregional en la pieza quirúrgica: borde afecto y/o rotura de la cápsula ganglionar. El fármaco en indicación es el cisplatino a las mismas dosis e intervalos que en el tratamiento radical (4).
- En la enfermedad recidivada-metastásica es donde, descartadas la cirugía y/o la radioterapia, la quimioterapia paliativa se erige en único patrón terapéutico. Tras 3 décadas de estancamiento, el esquema EXTREME (cisplatino+5Fu+cetuximab) mostró aumento de la supervivencia respecto a sus

predecesores y se ha convertido en el estándar con una SLP de 5.6 meses y una SG de 10.1 meses (5). La incorporación de un fármaco biológico, con un mecanismo de acción totalmente distinto del de la quimioterapia y una toxicidad no sumativa fue la clave de esa mejora (IA).

USOS CUESTIONADOS O NO ESTÁNDAR DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

- La quimioterapia neoadyuvante no acaba de situarse cómodamente en el esquema terapéutico de estos tumores: tras décadas de uso continuado, tanto la mayoría de los estudios fase III como los metaanálisis muestran resultados diversos, con predominio de ausencia de beneficio en la supervivencia con su uso. Está claro que el esquema óptimo es el TPF (docetaxel + cisplatino+5 fluoruracilo) pero su papel, más establecido en los tumores irresecables, se sigue discutiendo en la preservación; igualmente, se ha intentado seleccionar su uso por criterios clínicos y suele recomendarse en pacientes con enfermedad primaria muy voluminosa (T4) y/o sintomática o bien con importante afectación cervical (N3) (6).
- En la enfermedad recidivada-metastásica, como alternativa al esquema EXTREME, que requiere un buen estado funcional por parte del paciente, a partir de un pequeño estudio nacional en fase II se ha generalizado el uso de la combinación de paclitaxel y cetuximab (ERBITAX). Este esquema de quimioterapia metronómica con dosis bajas continuadas aprovecha el efecto antiangiogénico de la misma cuando se administra en esta pauta sumado al efecto antiEGFR. Sus resultados son buenos, con una SLP de 4,2 meses, una SG de 8,1 meses y una tasa de respuestas globales elevada, del 54% que incluye un 22% de respuestas completas y todo ello con una toxicidad muy tolerable, por lo general (7). Este esquema, que nunca pasará a ser estándar, ha resultado ser uno de los mayores hallazgos terapéuticos de los últimos años pues es útil en pacientes ancianos, frágiles, con comorbilidades y, en general, en todos los que no puedan recibir platino y que antes se dirigían al tratamiento sintomático.
- Hasta el momento actual, la segunda línea de tratamiento de la enfermedad recidivada-metastásica no existía. Se ha utilizado durante mucho tiempo el methotrexato en monoterapia con unos resultados desalentadores y cualquiera de los otros fármacos de quimioterapia que se han probado, solos o en combinación han fracasado igualmente (8).

USO DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ACORDES CON EL PARADIGMA ACTUAL

La biología molecular ha llegado al cáncer con ideas revolucionarias sobre su génesis, desarrollo y tratamiento, pues el descubrimiento de dianas moleculares activó el desarrollo de fármacos antidiana específicos capaces de bloquear en algún punto el desarrollo tumoral y sus consecuencias con una teórica escasa repercusión sobre las células normales, no portadoras de esa molécula.

En algunos tumores los resultados han sido espectaculares, hasta el punto de cambiar el paradigma terapéutico y el pronóstico de forma radical, pero no ha sido así en el cáncer de cabeza y cuello, donde el único fármaco aprobado, el anticuerpo monoclonal antiEGFR cetuximab se ha incorporado al arsenal terapéutico sin que los principios fundamentales del manejo de estos tumores hayan sido alterados. El cetuximab es una alternativa eficaz y con menor toxicidad sistémica que el cisplatino asociado a la radioterapia (IA) en la enfermedad localmente avanzada (9) y no ha conseguido pruebas suficientes de eficacia en la adyuvancia ni en la neoadyuvancia, donde no tiene indicación.

Su papel en la enfermedad recidivada-metastásica es notable, pues forma parte de los dos esquemas de uso más frecuente, ya comentados.

Ninguno de los otros fármacos biológicos testados hasta ahora en este tipo de cáncer ha pasado a la práctica clínica como indicación terapéutica: ni otros anticuerpos, ni pequeñas moléculas, ni antiangiogénicos ni cualquiera de los que forman parte de las cada vez más largas listas de productos antidiana.

¿SERÁ LA INMUNOTERAPIA UN NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO?

Al igual que los fármacos biológicos la inmunoterapia, una modalidad de tratamiento basada en la acción antitumoral de la propia inmunidad del paciente y que no es ninguna recién llegada a la Oncología, tiene vocación revolucionaria.

Las excelentes respuestas en otros tumores han alentado el desarrollo de estudios en cabeza y cuello y, en el momento actual, hay dos fármacos a punto de pasar a la práctica clínica: nivolumab (IA) y pembrolizumab (IIB) (10).

Ambos son fármacos anti PD-1, capaces de reconocer neoantígenos tumorales y desbaratar la estrategia del tumor para eludir el reconocimiento por las células T efectoras de la inmunidad.

Los resultados de sus estudios no han sido espectaculares en cuanto a SLP y SG (2 meses para ambos) ni en SG (7,5 meses y 8,4 respectivamente) ni tampoco en tasa de respuesta (13,3 y 14,6% respectivamente) pero se ha producido el fenómeno, esperable, de que un elevado porcentaje de los pacientes respondedores alcanzan largas supervivencias (11,12).

La indicación que se aprobará para ambos fármacos es la enfermedad recidivada-metastásica resistente al platino, es decir, en segunda línea, indicación huérfana hasta ahora. Hay otros productos en fases avanzadas de investigación como el durvalumab, el tremelimumab, el atezolizumab etc. La tendencia de los ensayos clínicos en marcha es su comparación con el estándar EXTREME de primera línea para posicionarse en esa indicación; igualmente, están en marcha estudios en enfermedad localmente avanzada en combinación con radioterapia como tratamiento radical, en adyuvancia y en neoadyuvancia, es decir, en la fase en que la enfermedad es potencialmente curable y también se exploran combinaciones con quimioterapia, biológicos y de los propios inmunoterápicos entre sí.

Hay tres problemas ligados a su uso: su elevado precio, la necesidad de encontrar marcadores biológicos que nos permitan seleccionar certeramente los pacientes que se van a beneficiar de ellos y la posibilidad de unos efectos tóxicos nuevos y desconocidos para los oncólogos, en muchos casos graves y potencialmente mortales.

En la actualidad no podemos decir que la irrupción de la inmunoterapia vaya a cambiar el paradigma terapéutico del cáncer de cabeza y cuello sino que será un arma más a incorporar al arsenal del que disponemos y que pronto se enriquecerá con el fruto de otras alternativas como son las vacunas, los virus oncolíticos, los antiCTLA-4 y los anticuerpos específicos anti CD3, entre otros. Lo cierto es que en septiembre de 2017 había 940 agentes en desarrollo clínico y otros 1064 en fase preclínica; si esto traduce el nivel de las expectativas, hay que reconocer que son muy altas (13).

Como conclusión podemos decir que, según el concepto de Kuhn, el paradigma terapéutico del cáncer de cabeza y cuello basado en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia y la medicina basada en las pruebas no ha cambiado con los fármacos biológicos y tampoco -por el momento- con la inmunoterapia, que se incorpora para tratar con intención paliativa fases avanzadas de la enfermedad cuando ya se han agotado las otras opciones. El tiempo y el resultado de los estudios en marcha dirán si este modesto comienzo se transforma en una revolución terapéutica capaz de sustituir al viejo paradigma o si la propia idea de paradigma es la que ha de ser modificada en función de la gran variabilidad de las necesidades de los distintos pacientes y del abanico cada vez más amplio de opciones para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuhn Thomas. La estructura de las revoluciones científicas. México. Fondo de Cultura Económico; 1971.
2. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21:184-6.
3. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al.; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
4. Bernier J, Dornic C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
6. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al. on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *JCO* August 2013;(31):23:2854-60.
7. Hitt R., Irigoyen A., Cortes-Funes H., Grau J. J., García-Saenz J. A. & Cruz-Hernandez J. J. the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23:1016-22.
8. Colevas AD: Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:2644-52.
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.
10. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Alvarez Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol* DOI: 10.1007/s12094-017-1776-1. Published on line 20 november 2017.
11. Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
12. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, Phase II Study *J Clin Oncol* 2017;35(14):1542-9.
13. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Annals of Oncology* 2017;0:1-8. DOI: 10.1093/annonc/mdx755

Estudio PACIFIC en CPNCP localmente avanzado. ¿Qué implica para los pacientes y la comunidad científica?

TERESA GARCÍA MANRIQUE, ANA MARÍA GRUESO LÓPEZ, DAVID VICENTE BAZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Aproximadamente un tercio de los pacientes con carcinoma pulmonar no de célula pequeña (CPNCP) se diagnostican en estadio III y tienen un tumor localmente avanzado al diagnóstico (1). El tratamiento estándar consiste, si el paciente tiene un buen estado general, en la administración de quimioterapia basada en platino, asociada a radioterapia concomitante (2). Con ello se consigue una mediana de supervivencia libre de progresión de 8 meses y sólo un 15% de los pacientes están vivos a los 5 años. Resultados pobres y sin modificarse en los últimos 15-20 años.

Ninguna de las mejoras terapéuticas propuestas han modificado el estándar de tratamiento: ni el aumento de la dosis de radioterapia con o sin cetuximab (3), ni la asociación de pemetrexed a la quimioterapia con platino (4) ni la consolidación con docetaxel (5).

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 antiPD-L1 con actividad demostrada en CPNCP (6).

El ensayo clínico PACIFIC es un estudio fase III, randomizado 2 a 1, doble ciego que compara durvalumab como tratamiento de consolidación frente a placebo en pacientes con CPNCP estadio III, localmente avanzado, no resecaable y que no han progresado tras un tratamiento de quimiorradioterapia concomitante basada en platino. El ensayo evalúa dos objetivos primarios, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La estratificación se realizaba por edad, sexo y hábito tabáquico.

En el primer análisis interino, planificado, se ha alcanzado el objetivo primario de supervivencia libre de progresión (7). En pacientes con CPNCP localmente avanzado, irresecaable, durvalumab incrementó 11 meses la supervivencia libre de progresión frente a placebo. HR 0.52; $p < 0.001$ (Fig. 1).

El beneficio alcanzado fue independiente de la expresión de PD-L1 y beneficiaba a todos los subgrupos analizados.

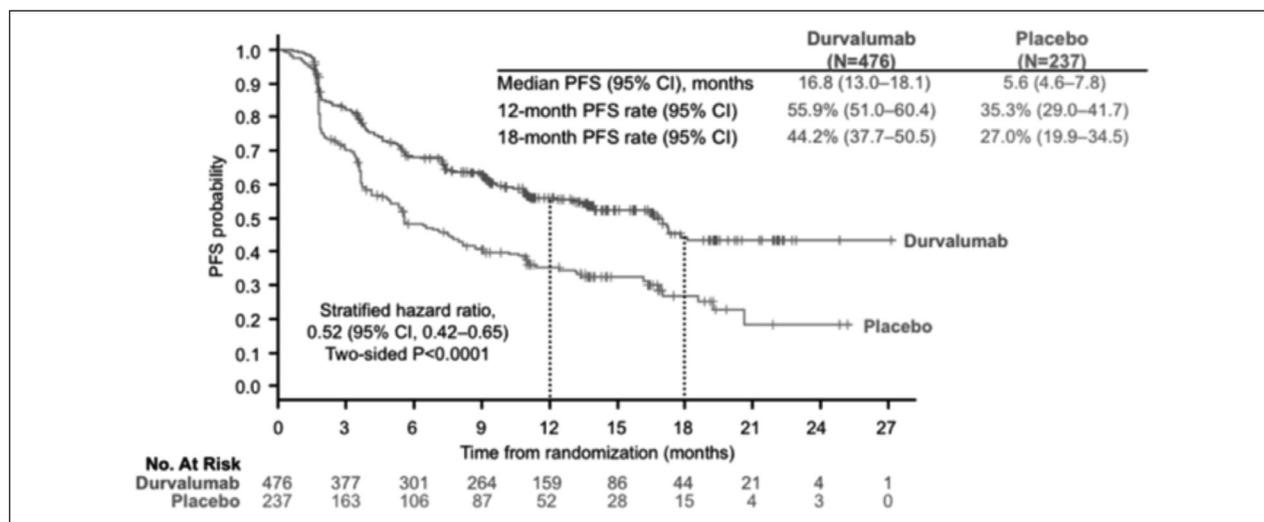


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión. Durvalumab frente a placebo.

También se objetivó beneficio en todos los objetivos secundarios analizados: porcentaje de respuestas, duración de las respuestas o aparición de metástasis.

Los datos de seguridad de durvalumab para esta población fueron consistentes con los datos previos publicados para otros agentes inmunoterápicos. La aparición de neumonitis tras la administración de durvaumab fue principalmente de bajo grado y sin diferencias respecto a placebo para neumonitis grado 3-4 (3.4% en el grupo de durvalumab y 2.6% en el grupo placebo).

Por tanto el ensayo PACIFIC ha alcanzado en el análisis interino preplanificado, uno de sus objetivos prima-

rios, demostrado un aumento de 11 meses frente a placebo en supervivencia libre de progresión y reduciendo la aparición de metástasis a distancia para pacientes con CPNCP localmente avanzado, irresecable, como tratamiento de consolidación tras quimiorradioterapia concomitante basada en platino.

El tratamiento con durvalumab es una nueva opción terapéutica para este grupo de pacientes y supone el único avance para esta población en los últimos 20 años (Tabla I), por lo que debe considerarse por la comunidad científica un nuevo estándar de tratamiento.

TABLA I
DATOS ENSAYO PACIFIC COMO ÚNICO AVANCE EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

	<i>IIIa</i>	<i>PFS m</i>	<i>OS m</i>
RTOG 9410 (1)	43%		17
Metaanálisis (2)	37%	≈ 11	≈ 14 (23.8% 3a)
PROCLAIM (3)	46.5%-47.8%	11.4 vs. 9.8	26.8 vs. 25
RTOG 0617 (4)	66%-63%-65%-66%	11.8 vs. 9.8 vs. 10.8 vs. 10.7	28 vs. 20.3 vs. 25 vs. 24
Docetaxel consolidation (5)	42.5%-39.2%	≈ 9	23.2 vs. 21.2
Tecemotide (6)	39%	10-8.4 (TTP)	30.8 vs. 20.6*
Tecemotide-Japanese (7)	35.1%-34.5%	12.1-9.1	32.4 vs. 36.5
PACIFIC	52.9%-52.7%	16.8 vs. 5.6	

(1) Curran WJ. *J Nat Cancer Inst* 2011;103:1452-60

(2) Aupérin A. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90

(3) Senan S. *J Clin Oncol* 2016;34:953-62

(4) Bradley JD. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99

(5) Hanna N. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60

(6) Butts C. *Lancet Oncol* 2014; 15:59-68,

(7) Katakami N. *Lung Cancer* 2017;105:23-30

BIBLIOGRAFÍA

1. Aupérin A, Le Péuchox C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
2. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017;28:8:1-10.
3. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
4. Senan S, Brade A, Wang LH et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-62.
5. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60.
6. Antonia SJ, Brahmer JR, Khleif S, et al. Phase 1/2 study of safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at the 41st European Society for Medical Oncology Annual Meeting, Copenhagen, October 7-11, 2016
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.

Presente y futuro del tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico

ROSARIO GARCÍA CAMPELO, JOAQUÍN MOSQUERA MARTÍNEZ, CRISTINA REBOREDO RENGÓ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario A Coruña. A Coruña

Lung cancer is among the main causes of cancer-related deaths worldwide. In the last decade, several improvements in NSCLC therapy with the development of novel targeted cancer therapies have emerged, although these agents are active only in a subset of patients whose tumors harbor specific genetic alterations. In contrast, and focusing on the second line setting, historically there have been few options to treat NSCLC.

The emergence of immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer has led to major changes to the therapeutic landscape of lung cancer. Immune checkpoint inhibitors, such as nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab or avelumab are being developed in different neoplasms and although numerous studies are ongoing, non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of solid tumors with more advanced immunotherapy development. Other immune checkpoint inhibitors, such as ipilimumab and tremelimumab, prevent the activation of blocks the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and aid in restoring immune function.

For standard therapy, there are good data to support the practice of programmed death-ligand 1 (PD-L1) testing in the front-line advanced setting and to use pembrolizumab as first-line therapy for those with $\geq 50\%$ PD-L1 expression. In those who have progressed after receiving platinum-based chemotherapy in the first-line, multiple PD-1/PD-L1 agents are available and currently approved, including nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab. There are no data to suggest that one agent is more efficacious than the others, but pembrolizumab should be reserved for patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$.

Nivolumab was compared with chemotherapy in two randomized Phase III trials in second line in advanced squamous and non-squamous NSCLC. *CheckMate 017* a randomized open-label Phase III trial, compared nivolumab or docetaxel in advanced squamous NSCLC after progression to first-line chemotherapy. OS was the pri-

mary endpoint, and it was significantly longer in the nivolumab arm compared to docetaxel (9.3 vs. 6.0 months). In the experimental arm, ORR (20 vs. 9%) and PFS (3.5 vs. 2.8 months; hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI 0.47-0.81; $p < 0.001$) were also increased. There was no correlation between PD-L1 expression and nivolumab activity, although PD-L1 analysis was performed retrospectively. With a very similar design, Nivolumab was also compared to docetaxel in the *CheckMate 057* a randomized Phase III trial in non-squamous advanced NSCLC after platinum-based doublet chemotherapy. OS was the primary endpoint, and as previously seen in SCC, it was improved for nivolumab-treated patients (12.2 vs. 9.4 months, HR 0.73; 96% CI, 0.59-0.89; $p = 0.002$). OS rate at 1 year and 18 months was longer for the experimental arm (51 and 39% vs. 39 and 23%) in addition, there was an advantage also for ORR (19 vs. 12%) with a longer duration of response and a median time to response of 2.1 vs. 2.6 months. Immunotherapy was not superior to chemotherapy in terms of mPFS (2.3 and 4.2 months). PD-L1 expression was assessed retrospectively on archival or recent tumor issue. PD-L1 cutoff was ≥ 1 , ≥ 5 , and $\geq 10\%$. It was observed a relevant predictive association among OS, mPFS, ORR, and PD-L1 expression. In the subgroup analysis, no survival advantage was observed for never smokers nor for those with activating EGFR mutations. In general, nivolumab was well tolerated, and patients' performance status has been reported not to affect treatment tolerability. In the main two Phase III trials comparing nivolumab versus docetaxel, nivolumab was found to induce fewer grade 3-4 events than chemotherapy (7%-10% vs. 54%-55%, respectively).

Pembrolizumab has also been extensively studied in the field of NSCLC. *KEYNOTE-010* trial aimed to assess the efficacy of two different doses of pembrolizumab in comparison to docetaxel in previously treated patients

with PD-L1-positive advanced NSCLC. This three-armed, randomized (1:1:1), controlled, Phase II/III trial was performed at 202 medical centers across 24 countries. A total of 1,034 were enrolled on the trial with a tumor PD-L1 proportion score of at least 1%. For the total population, that is, regardless of the PD-L1 proportion score, the median OS was 10.4 months (95% CI: 9.4-11.9) for the pembrolizumab 2 mg/kg arm, 12.7 months (95% CI: 10.0-17.3) for the pembrolizumab 10 mg/kg arm, and 8.5 months (95% CI: 7.5-9.8) for the docetaxel arm. Hazard Ratio for OS for pembrolizumab 2 mg/kg *versus* docetaxel was 0.71 (95% CI: 0.58-0.88) and 0.61 (95% CI: 0.49-0.75) for pembrolizumab 10 mg/kg *versus* docetaxel. These significantly different OS and HR results were even more pronounced for the population with PD-L1 proportion score > 50%.

Atezolizumab is also a new compound with extensive development in the field of NSCLC. The “OAK” trial randomized patients (N = 1225) with advanced NSCLC after 1 or 2 lines of prior therapy to receive either atezolizumab or docetaxel. There was a significant improvement in OS with atezolizumab (13.8 *vs.* 9.6 months; hazard ratio, 0.73). The improved OS was observed regardless of age, PD-L1 expression level, or smoking status; however, a slightly better OS was observed in patients who had tumors with nonsquamous histology. The adverse event profile of atezolizumab was more favorable than that of docetaxel. A stronger correlation between PD-L1 expression and the efficacy of atezolizumab also was observed in this trial.

Successful targeting of the PD-1 pathway has prompted the investigation of combinations with agents that modulate other relevant immune checkpoints. The biologic rationale for combinations of different checkpoint inhibitors to improve clinical outcomes is strong. Given

the important role played by the CTLA-4 pathway in determining antitumor responses, combined inhibition of both PD-1 and CTLA-4 is under investigation in lung cancer with the combination of ipilimumab and nivolumab. T cells infiltrating tumors can co-express several potentially inhibitory molecules (CTLA-4, TIM-3, LAG-3 [lymphocyte-activation gene 3], TIGIT [T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domains]), and these appear to provide a cumulative inhibitory effect to PD-1.

The identification of predictive biomarkers is a major research priority and is essential not only to optimize patient selection and treatment efficacy, but also to develop alternative approaches to treat those with an unfavorable biomarker profile and to reduce the cost of care.

RECOMMENDED 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(19):1823-33.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
4. 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(10027):1540-50.
5. 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 Oncol* 2017;21;389(10066):255-65.

Avanzando en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas

ELISA RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, JOSÉ ANDRÉS RODRÍGUEZ-GARCÍA, DELVYS RODRÍGUEZ-ABREU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de Gran Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) en estadios avanzados es una de las patologías donde más se ha avanzado en los últimos años, especialmente debido al desarrollo de la inmunoterapia y su combinación con fármacos más convencionales (Tabla I). A continuación, se revisan las principales novedades.

PRIMERA LÍNEA

En 2016 el ensayo Keynote-024 demostró por primera vez la superioridad de pembrolizumab vs. quimioterapia en primera línea en pacientes con expresión de PD-L1 fuertemente positivo ($\geq 50\%$). Recientemente se han actualizado los datos de este ensayo pivotal: tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, el *hazard ratio* (HR) es de 0,63 y la mediana de supervivencia de 30 meses (IC 18,3-no alcanzado) vs 14,2 meses (IC 9,8-19). La supervivencia a dos años es de un 51,5% en el brazo tratado con pembrolizumab vs. 34,5% con quimioterapia, a pesar de un crossover del 62,3%. En cuanto al perfil de toxicidad es claramente mejor con pembrolizumab (toxicidad >3 31,2% vs. 53,3%) y con mejor calidad de vida (1). Esta actualización consolida el papel del pembrolizumab en la primera línea de tratamiento en este subgrupo de pacientes y confirma la importancia de bloquear el eje PD1/L1 desde el inicio.

Con pembrolizumab ya disponemos de los primeros datos de supervivencia a 3 años provenientes del ensayo fase I Keynote-001, donde el 26% están vivos en primera línea y el 19% en aquellos pretratados (2) (Tabla II).

El papel del tratamiento combinado de inmunoterapia con quimioterapia está siendo evaluado con diferentes fármacos. El Keynote-021 es un ensayo fase 1/2 en primera línea, que dispone entre otros, de una cohorte G,

que compara el tratamiento con carboplatino y pemetrexed con o sin la adición de pembrolizumab (3). La supervivencia libre de progresión (SLP) se incrementa significativamente en el brazo de la combinación (19 meses vs. 8,9), con una mediana de supervivencia no alcanzada vs. 20,9 meses en el brazo de quimioterapia. No obstante, este beneficio clínico de la combinación se acompaña de un aumento de la toxicidad grado 3-5 (41% vs. 29%). Con el anti PD-L1 atezolizumab ya tenemos datos en combinación basados por primera vez en un estudio fase 3. El estudio IMpower150 ha sido positivo demostrando un aumento significativo de SLP con la combinación de atezolizumab, al esquema bevacizumab-carboplatino-paclitaxel (8,3 meses vs. 6,8). El beneficio se incrementa sustancialmente en aquellos pacientes con expresión de una firma de linfocitos T efectores preespecificada (11,3 meses vs. 6,8) (4). Los datos de SG son también numéricamente superiores, pero aún no son maduros.

Aunque parece claro que la combinación de agentes puede ser una potente arma terapéutica, existe discusión acerca de cuál es la mejor secuencia a la hora de combinar grupos farmacológicos ya que hay datos que sugieren que el orden en que los administramos puede afectar a la respuesta. Hay varios ensayos en marcha diseñados para estudiar este efecto (Tabla III).

PACIENTES PRETRATADOS

Cuatro estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de los anti PD1/L1 frente al docetaxel en 2/3 línea. En el Keynote-010, 1034 pacientes fueron aleatorizados a pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas frente a docetaxel en pacientes con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$) (5). La mediana de supervivencia fue de 10,5 y 12,7 meses en el brazo de pembrolizumab 2 mg

TABLA I
RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS ENSAYOS RECIENTES EN TRATAMIENTO DE CPNCP AVANZADO

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Fas</i>	<i>n</i>	<i>RR (%)</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>Mediana SG (meses)</i>	<i>EAs > G3 (%)</i>
KEYNOTE 021 Pembrolizumab + QT (P + C) vs. QT (P + C)	I/II	123	57 vs. 32	19 vs. 8.9 (HR 0.54)	NA vs. 20.9 (HR 0.59)	41 vs. 29
KEYNOTE 024 Pembro vs. Qt 1L	III	305	44.8 vs. 27.8	10.3 vs. 6 (HR 0.50)	30 (18.3-NA) vs. 14.2 (9.8-19) (HR 0.63)	31.2 vs. 53.3
ImPower150 (Brazo B) C + P + Beva + Atezo vs. (Brazo C) C + P + Beva	III					25 vs. 19
Teff no expresado		692	48 vs. 64	6.8 vs. 8.3 (HR 0.62)	ND	
Teff expresado		284	54 vs. 69	6.8 vs. 11.3 (HR 0.51)		
PACIFIC Durvalumab post QT/RT radical	III	713	28.4	16.8	No calculado	29.9

C: carboplatino; P: pemetrexed; Atezo: atezolizumab; Beva: bevacizumab; Pembro: pembrolizumab; Nivo: nivolumab; 1L: primera línea; EAs: efectos adversos; NA: no alcanzado; ND: no disponible.

TABLA II
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) CON INMUNOTERAPIA

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Años de seguimiento</i>	<i>SG (%)</i>	
KEYNOTE 001 Pembrolizumab, 1L Pembrolizumab, pretratados	I	550 101 449	3	<i>PDLI 1-49%</i>	<i>PDLI ≥ 50%</i>
				16.4 21.1	25.2 29.7
CheckMate 003 Nivolumab, pretratados	I	129	5	16	
CheckMate 017 Nivo vs. docetaxel, pretratados, escamoso	III	272	3	16 vs. 6 (HR 0.62)	
CheckMate 057 Nivo vs. docetaxel en pretratados, no escamoso	III	580	3	18 vs. 9 (HR 0.74)	
OAK Atezo vs. docetaxel 2L	III	1225	2	13.8 vs. 9.6 (HR 0.73)	

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS EN CPNCP AVANZADO EN MARCHA CON INMUNOTERAPIA

<i>NCT</i>	<i>F</i>	<i>Población</i>	<i>Brazos de tratamiento</i>
NCT02591615	2	CPNCP Estadio IV	– Carboplatino/paclitaxel o pemetrexed à Pembrolizumab – Pembrolizumab à carboplatino/paclitaxel o pemetrexed
NCT02578680 (KEYNOTE-189)	3	CPNCP no escamoso avanzado	– Platino/pemetrexed – Pembrolizumab + platino/pemetrexed
NCT02775435 (KEYNOTE-407)	3	CPNCP escamoso avanzado	– Carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel – Pembrolizumab → Carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel
NCT02581943	2	Estadio IIIb/IV CPNCP; PS 2; hasta 2 líneas previas	– Pembrolizumab – Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel baja dosis
NCT02574598	2	PD-L1+ CPNCP avanzado tras QT basada en platino	– Docetaxel – Docetaxel + pembrolizumab
NCT03377023	2	CPNCP avanzado	– Nivolumab + Ipilimumab + Nitedanib 1L – Nivolumab + Ipilimumab + Nitedanib pretratados
NCT02967133	2	CPNCP avanzado	– Nivolumab c/2 semanas – Nivolumab + nab-paclitaxel c/3 semanas
NCT02696993	2	CPNCP con metástasis cerebrales	– Nivolumab + cirugía estereotáctica – Nivolumab + RT holocraneal – Nivolumab + Ipilimumab + cirugía estereotáctica – Nivolumab + Ipilimumab + RT holocraneal
NCT03191786	2	CPNCP IIIB/IV, non-fit para QT basada en platino	– Atezolizumab – Vinorelbina/Gemcitabina
NCT03023423	2		– Atezolizumab – Atezolizumab + Daratumumab

y 10 mg respectivamente vs 8.5 meses en el brazo con docetaxel. A 30 meses, el porcentaje de pacientes vivos fue superior en los brazos de pembrolizumab (22.1%, 29.5% y 12.3% respectivamente) (6).

Con nivolumab en pacientes pretratados, comenzamos a disponer de datos de supervivencia a largo plazo. A 3 años, los ensayos fase III Checkmate 017 (CP escamoso) y Checkmate 057 (CP no escamoso) han demostrado una supervivencia de 16% versus 6% y 18% versus 9% respectivamente (7). A más largo plazo, en el ensayo Checkmate 003 la supervivencia a 5 años ha sido del 16% (8). Esta cifra es clínicamente muy significativa, ya que cuadruplica la supervivencia a 5 años observada hasta ahora en esta población que alcanzaba el 4%. No obstante, Checkmate 003 es un ensayo fase I.

Por otro lado, el estudio OAK comparó atezolizumab con docetaxel en segunda línea, demostrando aumento de supervivencia global (13.8 vs. 9.6 meses) independientemente de la expresión de PD-L1 y de la histología (9). A los 2 años el 31% de los pacientes en el brazo de atezolizumab estaban vivos vs. 21% (10).

CPNCP ESTADIO III IRRESECCABLE

Los pacientes con CPNCP localmente avanzado, estadio III irresecable han sido hasta la fecha un desafío. El estudio PACIFIC ha demostrado recientemente en un análisis intermedio que el tratamiento con durvalumab durante un año tras la quimiorradioterapia radical aumenta significativamente la SLP (16.8 vs. 5.6 meses) (11). Hace falta esperar a datos más maduros para valorar el impacto en la supervivencia global, pero sin dudas ya es un cambio de paradigma.

En conclusión, se han realizado grandes avances en el tratamiento del CPNCP avanzado sobre todo a partir del desarrollo de la inmunoterapia. Este desarrollo también está favoreciendo un mayor conocimiento del microambiente tumoral, de los mecanismos de resistencia y del impacto de las estrategias de combinación. Por tanto, es de esperar que en los próximos años se aclaren algunas de las incógnitas actuales y podamos optimizar el uso del arsenal terapéutico disponible para obtener el mayor beneficio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. IASCL 18th World Conf Lung Cancer Abstr B. 2017;
2. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny Costa E, Felip E, Ahn M-J, et al. KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2017;35(15):9011.
3. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel SM, et al. Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. IASCL 18th World Conf Lung Cancer Abstr B. 2017;
4. Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. LBA1_PR Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic nscl (IMPOWER150). *Ann Oncol* 2017;28(11).
5. 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(10027):1540-50.
6. Herbst R, Garon EB, Kim D, et al. KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab. IASCL 18th World Conf Lung Cancer Abstr B. 2017.
7. Felip Font E, Gettinger SN, Burgio MA, et al. Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Oncol* 2017;28(5):v460-96.
8. Brahmer J, Horn L, Jackman D, et al. Abstract CT077: Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. *Cancer Res* 2017;77(13 Supplement):CT077 LP-CT077.
9. 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(10066):255-65.
10. Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo Dols M, et al. Long-Term Survival in Atezolizumab-Treated Patients with 2L+ NSCLC from Ph III Randomized OAK Study. IASCL 18th World Conf Lung Cancer Abstr B. 2017.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;NEJMoa1709937.

Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales

ENRIQUE ARANDA AGUILAR

Unidad de Gestión Clínica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. CIBERONC. Córdoba

INTRODUCCIÓN

El avance en el desarrollo de la inmunoterapia ha marcado un punto de inflexión importante en tratamiento del cáncer. El éxito clínico de estos tratamientos (en especial anticuerpos contra los reguladores inmunes CTLA4 y PDL1/PD1) es una realidad, pero sólo en un subgrupo de pacientes se obtienen respuestas duraderas, oscilando estas entre un 10 y un 40% dependiendo del tumor que se trate.

CÁNCER GÁSTRICO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA

El bloqueo inmune de *checkpoint* con nivolumab ha sido demostrado en un ensayo clínico fase III aleatorizado ATTRACTION-2 en el cual se mejora la supervivencia cuando lo comparamos con el mejor tratamiento de soporte en pacientes con cáncer gástrico refractario a la quimioterapia, este estudio a permitido que nivolumab haya sido aprobado en Japón para el tratamiento del cáncer gástrico quimio refractario.

El estudio fue llevado a cabo en Japón, Corea del Sur y Taiwan en pacientes que habían recibido más de dos líneas de tratamiento, el 40% recibieron tres o más y otro 40% cuatro o más, se obtuvieron un 12% de respuestas que fueron independientes de la positividad o negatividad de PDL-1. Aunque la media del tiempo a la respuesta fue de 1.6 meses, se observaron respuestas a los 7 meses de tratamiento. La supervivencia fue de 5,3 vs. 4,1 meses con un HR de 0.62 ($p < 0.0001$).

En septiembre de 2017, basado en los resultados del estudio NEYNOTE59 la FDA ha aprobado pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico PDL-1 positivo que han progresado tras dos líneas previas de quimioterapia.

En el presente estudio se compara pembrolizumab 3 cohortes diferentes: a) pembrolizumab en pacientes con

2 o más líneas de tratamiento; b) pacientes vírgenes de tratamiento que reciben pembrolizumab + Cisplatino + 5-Fluorouracilo o Capecitabina; y c) pacientes vírgenes de tratamiento PDL-1 positivo que reciben pembrolizumab.

En el grupo A pacientes con dos o más líneas previas recibieron pembrolizumab en monoterapia, se incluyeron un total de 259 pacientes, de ellos un 48% habían recibido 3 o más líneas de tratamiento y un 19% cuatro. Se obtuvieron un 16% de respuestas independientemente de la positividad o negatividad de PDL-1. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,4 meses para la totalidad de los pacientes, pero en aquellos pacientes que fue PDL-1 positivo fue de 16,3 meses versus 6,9 meses en aquellos pacientes PDL-1 negativos. Al mismo tiempo se observó que pembrolizumab era más efectivo en líneas más tempranas.

En el mismo estudio KEYNOTE 059, en su cohorte C, en el que se trataron pacientes PD con pembrolizumab se obtuvieron unas respuestas del 26%, con una supervivencia de 20,7 meses.

Algunos estudios han sido negativos o están en marcha y los resultados son muy preliminares, como por ejemplo el intento de inhibir con agentes anti CTL4 en monoterapia (ipilimumab) o nuevos anti PDL-1 como avelumab.

ESTUDIOS EN COMBINACIÓN

Existen numerosos estudios en marcha, algunos con resultados prometedores. En la cohorte B del estudio KEYNOTE 059 que combina pembrolizumab con quimioterapia en pacientes vírgenes de tratamiento que recibían pembrolizumab + Cisplatino + 5-Fluorouracilo o Capecitabina, se llegaron a alcanzar un 60% de respuestas, 69% de respuestas en pacientes PDL-1 positivo, con

una media de 13,8 meses de supervivencia y un 30% de pacientes vivos a los 24 meses.

Otra combinación es la que ofrece el estudio KEY-NOTE 032 que compara Nivolumab solo o en combinación con Ipilimumab en diferentes dosis, en este caso la combinación más esperanzadora fue la de Nivolumab 1 + Ipilimumab 3 donde se obtuvieron un 24% de respuestas en la totalidad de los pacientes y un 40% de respuestas cuando los pacientes eran PDL-1 positivo.

El estudio JVDF explora la combinación de ramucirumab con pembrolizumab es el estudio JVDF.

Otros estudios explorando nuevas combinaciones, bien con agentes citotóxicos o con fármacos antidiaria tales como antiangiogénicos o fármacos inmunooncológicos, están actualmente en curso.

En definitiva en cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica es una enfermedad heterogénea lo que nos obligará conforme aumenta el conocimiento a individualizar al máximo el tratamiento.

CONCLUSIONES

Los anticuerpos anti-PD-L1 (nivolumab y pembrolizumab), en monoterapia son activos y tienen una similar eficacia en tumores gástricos y de la unión gastroesofágica, pero la eficacia es limitada a pocos pacientes.

Los anticuerpos anti PD-L1 cuando se combinan con otros agentes (citotóxicos, fármacos anti-diana como

antiangiogénicos y otros agentes inmunooncológicos), están demostrando una eficacia prometedora y a corto plazo se posicionaran en las primeras líneas de tratamiento para este tumor.

Varios estudios clínicos están actualmente en marcha y sus resultados podrán confirmar de formas más clara el tratamiento del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica.

El papel de la expresión de PD-L1 y la relación de esta expresión con la eficacia de los anticuerpos anti PD-L1 está por resolver por lo que será necesario futuras investigaciones para conocer el verdadero valor de la expresión de PD-L1 en respecto a la eficacia del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. TCGA, Nature, 2014.
2. Wu C et al. Acta Histochem, 2006.
3. Geng Y et al. Int. J Clin Oncol, 2015.
4. Hou J et al Ex Mol Pathol, 2014.
5. Muto K et al. Lancet Oncol, 2016.
6. Boku et al, ESMO 2017.
7. Kang et al. Volumen 390, Issue 10111, 2017.
8. Fuchs CS et al. ASCO 2017. Abstract 4003.
9. Bang et al. Clin Cancer Res 2017;23(19):5671-8.
10. Ralph et al. Clin Cancer Res 2010;16(5):1662-72.
11. Moehler et al. ASCO 2016.
12. Janjigian et al. ASCO 2017.
13. Wainberg et al ESMO 2017.
14. Ott et al. Front Oncol 2015.
15. Yasuda et al. ASCO 2017.
16. Chan et al. ASCO 2017.

Supervivencia global en segunda línea de liposarcomas: un objetivo alcanzado

M.^a ÁNGELES VAZ

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

Los sarcomas de partes blandas abarcan un grupo heterogéneo de patologías.

Los *liposarcomas* representan un subgrupo relevante dentro de los diferentes tipos de sarcomas de partes blandas; suponen aproximadamente un 20%.

Por otra parte, los liposarcomas en sí mismos son una gran familia de tumores compuesto por 5 tipos de tumores en 3 entidades distintas: *liposarcoma bien diferenciado (WDLP)/desdiferenciado (DDLp)*, *liposarcoma mixoide/células redondas* y *liposarcoma pleomórfico*.

Según la presentación clínica van a tener un pronóstico diferente.

El *liposarcoma bien diferenciado* de forma macroscópica se parece a un gran lipoma.

En un 20% de los casos aproximadamente se produce el fenómeno de desdiferenciación que significa aparición de un sarcoma no lipogénico dentro de un liposarcoma bien diferenciado. De hecho, en ciertas circunstancias, cuando hay una sospecha de desdiferenciado, hay que buscar diferenciación lipomatosa, buscar el componente bien diferenciado. Por otra parte, el componente desdiferenciado habitualmente toma el aspecto de un sarcoma de alto grado, pero a veces puede ocurrir una diferenciación de bajo grado y también una diferenciación heteróloga (pudiendo aparecer áreas de cartílago o bien osteoide) entre un 5-10%.

Estos tumores (bien diferenciado/desdiferenciado), en sus diferentes formas, tienen en común amplificación de MDM2 y CDK4 (amplificación del cromosoma 12). Se pueden determinar por FISH y también por IHQ. Esto es diagnóstico, junto con el patrón histológico.

Esto permite hacer diagnóstico diferencial además con otras entidades como liposarcoma pleomórfico o con un lipoma (no existe amplificación de MDM2/CDK4).

Estos tumores tienen además en común que la cirugía es el tratamiento estándar, son considerados quimio y radorresistentes, se asocian a recurrencia local y los

desdiferenciados además tienen potencial metastásico.

Sin embargo su pronóstico es diferente tanto para recurrencia local como para la supervivencia específica de enfermedad.

Por otra parte, el *liposarcoma pleomórfico* supone un 5% de los liposarcomas caracterizado por la presencia de lipoblastos de aspecto grande. Estos tumores son más frecuentes en extremidades que en retroperitoneo y se asocian a presencia de metástasis. No se asocia a amplificación de MDM2. Este subtipo es raro y su morfología es característica.

El *liposarcoma mixoide/células redondas* es un tumor cuya agresividad se relaciona con el porcentaje de células redondas. El tumor está relacionado con una translocación específica que da lugar a la formación de genes de fusión. Se reconocen 2 tipos de genes de fusión: FUS-CHOP y EWS-CHOP. Este subtipo es considerado prácticamente exclusivo de origen no retroperitoneal.

En resumen, son entidades con diferente comportamiento biológico.

En cuanto al tratamiento, la cirugía sigue teniendo un papel principal.

Cuando la cirugía no puede realizarse o aparecen metástasis, en la actualidad disponemos de varias opciones farmacológicas. En primera línea las antraciclinas siguen siendo el tratamiento estándar.

Estudios con combinaciones con ifosfamida han objetivado mejoría en la tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP), pero no en supervivencia global (SG). El más reciente estudio de la EORTC 62012 ha refrendado estos resultados (1).

Recientemente hemos conocido los resultados de un estudio de fase II con la combinación de olaratumab y antraciclinas que se asoció a un aumento de la supervivencia global (2).

Tras progresión a antraciclinas tenemos otras opciones de tratamiento: trabectedina, eribulina, pazopanib (no

aprobado para liposarcomas), combinaciones de gemcitabina con dacarbazina o docetaxel y también inhibidores de MDM2 y CDK4.

Disponemos de un estudio reciente de trabectedina vs. dacarbazina probando que la trabectedina es superior en estos pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma, y esta diferencia es estadísticamente significativa en SLP. Sin embargo no se alcanzó el objetivo primario de SG. El fármaco recibió la aprobación en esta indicación reforzado por otros objetivos secundarios como mediana de duración de respuesta y otros parámetros como estabilizaciones (34% vs. 19%). El mayor beneficio se encontró en liposarcoma mixoide (mediana de SLP de 5,6 meses) (3).

Pazopanib es otro fármaco recientemente introducido para el tratamiento de sarcomas de partes blandas. El principal estudio, denominado Palette, comparaba este fármaco con placebo. Eran pacientes con varias líneas previas de tratamiento, entre 1-4, y demostró beneficio en SLP pero no en SG.

Los liposarcomas fueron excluidos de este estudio de fase III dados los resultados de los estudios de fase II. Por lo tanto no tiene aprobación para su utilización en esta indicación (4).

Posteriormente el grupo GEIS comunicó los resultados de un estudio de fase II para explorar mejor el beneficio en este grupo de pacientes y pudieron observar que el fármaco parece ser activo en liposarcomas WD/DD (tasa de SLP a 3 meses: 43,2%), pero no en liposarcoma mixoide (5).

Gemcitabina dacarbazina es otro esquema testado en un estudio del grupo GEIS (6).

Eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, inhibidor de los microtúbulos del huso mitótico. En un estudio de fase III se comparó su eficacia con dacarbazina en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma (7).

Eribulina demostró beneficio en aumento de supervivencia global, que era su objetivo primario (13,5 vs. 11,5 m; $p = 0,0169$). No se observó beneficio en SLP, que era un objetivo secundario.

Neutropenia, fatiga y neuropatía son más frecuentes con eribulina. Anemia, astenia y trombocitopenia son más frecuentes con dacarbazina.

En el análisis por subgrupos se objetivó un mayor beneficio en pacientes con liposarcomas. Se observó que en los liposarcomas el beneficio encontrado era aún más claro con una diferencia en mediana de supervivencia de 15,6 vs. 8,4 meses. Este beneficio se vio especialmente en los liposarcomas desdiferenciados y pleomórficos. También en este tipo histológico se vio beneficio en SLP de forma estadísticamente significativa.

Con estos datos, eribulina recibió la aprobación por la FDA y EMA con indicación en pacientes con liposarcoma no resecable que hayan recibido tratamientos previos con antraciclinas.

Por lo tanto este estudio resultó positivo para su *end point* primario que era la SG.

Otras opciones a considerar son los inhibidores de MDM2 y CDK4. Los resultados actuales proceden de estudios en fases preliminares y su impacto hasta ahora parece limitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Judson I, et al. Lancet Oncol 2014;15:415-23.
2. Tap WD, et al. Lancet 2016;388:488-97.
3. Demetri GD, et al. J Clin Oncol 2016;34:786-93.
4. van der Graaf, et al. Lancet 2012;379:1879-86.
5. Valverde C. J Clin Oncol 2016;34(suppl): abst 11039.
6. Garcia-del Muro X, et al. J Clin Oncol 2011;29:2528-33.
7. Schörlfski P. Lancet 2016;387:1629-37.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*:..... 57,00 €
 Médicos Especialistas:..... 85,00 €
 Organismos y Empresas:..... 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2018

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CÁNCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____

de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid -Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

En CPRCm*

vive+

PHES/ZYT/0118/0002 Última revisión enero 2018

53,6 meses^{1#}

Mediana de Supervivencia Global

Grupo 1: Pacientes con CPRCm en tratamiento con Zytiga® + prednisona asintomáticos/sin dolor (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL y puntuación Gleason < 8¹



Zytiga®
acetato de abiraterona

Tiempo para la vida

ANÁLISIS POST-HOC DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS DEL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU-AA-302¹

[#] 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.

*En pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos tras progresión a TDAs en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada².

1. 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 (2017). Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.035>. Último acceso enero 2018.

2. Ficha técnica de Zytiga®

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



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 ayudarte a ti y a tus pacientes a descubrir cada día momentos de victoria.

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*