

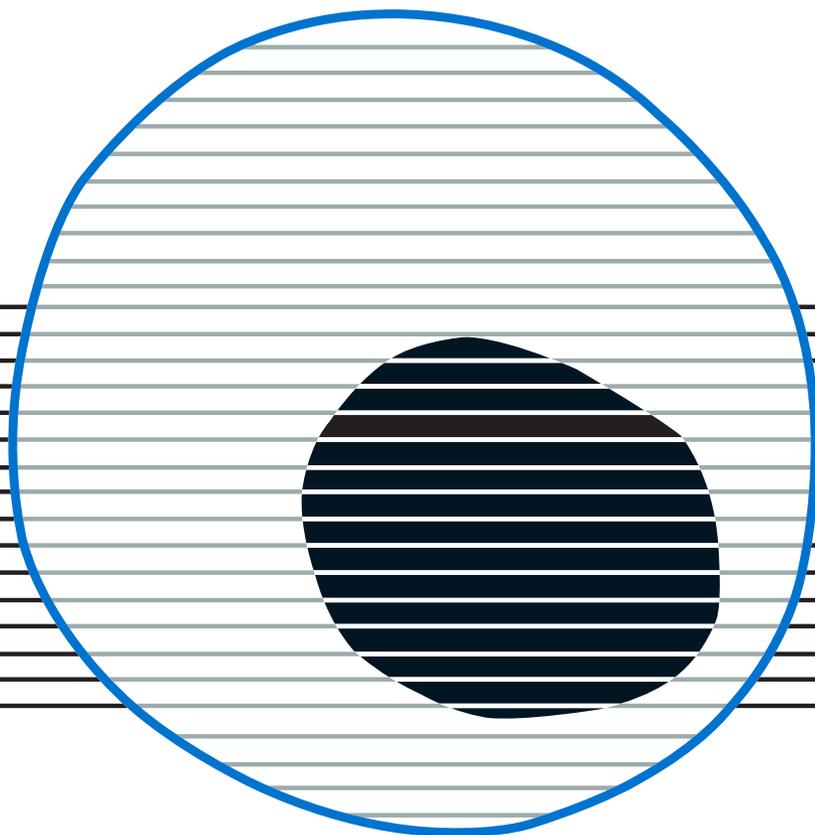
revisiones en

CÁNCER

XXV SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2023

VOL. 37, SUPL. 1, 2023



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

© Copyright 2023. 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. 37

SUPL. 1

Novedades en el tratamiento de la adyuvancia en cáncer renal J. Puente Vázquez	1
¿Cómo nos enfrentamos al nuevo paradigma en el tratamiento de la adyuvancia en cáncer renal? G. de Velasco Oria de Rueda	3
Cómo está cambiando enfortumab vedotina la vida de los pacientes Á. Pinto Marín	4
Enzalutamida en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible A. Rodríguez-Vida Rodríguez	6
Teragnosis en el cáncer de próstata avanzado J. Carles Galcerán	9
La llegada de los iPARP: una revolución en cáncer de próstata D. Lorente Estellés	12
¿Qué hemos aprendido sobre la secuenciación de inhibidores de ALK? L. Mezquita Pérez	15
Avanzando con nuevas dianas en el tratamiento del cáncer de pulmón KRAS mutado P. Garrido López	18
Hacia la máxima personalización en CPNM: nueva realidad para los pacientes con inserciones del exón 20 de EGFR I. Gil Bazo	20

Cemiplimab en monoterapia en primera línea en NSCLC J. Corral Jaime	21
Manejo óptimo de los pacientes con CNMP SIII irresecables: ¿podemos hablar de curación? E. Arriola Aperribay	23
Largas supervivencias en CPNMm en poblaciones PAN negativas J. M. Trigo Pérez	25
Inmunoterapia desde estadios avanzados a tempranos para beneficiar a más pacientes E. Nadal Alforja	28
Un nuevo amanecer en la tercera línea del cáncer colorrectal metastásico F. Rivera Herrero, Y. Blanco Mesonero, M. Salcedo Lambea	32
Tratamiento de primera línea en CCR metastásico MSI-H/dMMR R. Vera García	34
Optimización de la primera línea del CCR RAS WT: mantenimiento, observación, intermitencia. ¿Cuál es la mejor opción? R. Ferreiro Monteagudo	37
Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: de la primera línea a los subgrupos moleculares A. M. López Muñoz, B. Llorente Ayala, S. López Peraita, C. Blanco Abad, J. L. Catoya Villa	39
Secuencia de tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tras gemcitabina T. Macarulla Mercadé	41
Más allá de la primera línea en cáncer gástrico metastásico A. Fernández Montes, J. Pérez Abad, S. Camselle García, M. Pérez Fojo, I. Tesouro Blanco, L. Núñez Varela, A. Guedella López, P. Sampredo Domarco, R. Álvarez Llosa, D. Arias Ron, N. García Cid, C. López Doldán, A. Latorre Díez, L. Roncero Sánchez	43
Superando los límites en el tratamiento del cáncer de hígado M. Salgado Gómez	47
El largo superviviente en CPNMm: una historia basada en la evidencia y en la experiencia M. C. Damas Fuentes, J. L. Herrero Burgos, A. Rueda Ramos, I. Fernández Cantón, T. García Manrique, D. Vicente Baz	49
<i>Ultralow risk</i> : beneficios en el tratamiento endocrino M. Gil Gil	51
Inhibidores de iCDK. Papel de la adyuvancia A. Llombart-Cussac	53
Un paso más en el cáncer de mama triple negativo precoz: inmunoterapia B. Bermejo de las Heras	55
Anticuerpos conjugados en CMM HER2+ V. Iranzo González-Cruz	56
Nueva evidencia en ciclinas: de la enfermedad agresiva al impacto de las ciclinas en líneas posteriores M. T. Martínez Martínez	60

Evolución del tratamiento anti-HER2 en el cáncer de mama metastásico J. García Mata, P. Sampetro Domarco, R. C. Álvarez Llosa, D. Arias Ron, S. Cameselle García, N. García Cid, M. Pérez Fojo, J. Pérez Abad, L. Iglesias Rey, J. García Gómez	65
Valor de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo estadio avanzado F. Moreno Antón	68
Mejorando la supervivencia en cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea M. Amann Arévalo, A. López de Sá, J. Á. García-Sáenz	70
Cáncer y vitamina D: ¿qué necesitamos saber en oncología? E. Jodar Gimeno	71
Seguridad e interacciones en el tratamiento de la trombosis en el paciente con cáncer A. J. Muñoz Martín	73
Vacunación en el paciente oncológico Á. Pinto Marín	77
Largos supervivientes, ¿y ahora qué? C. Beato Zambrano, E. M. Brozos Vázquez	79
<i>Continuum of care</i> , ¿cuál es la mejor secuencia en CECC recurrente/metastásico? R. Álvarez Cabellos	81
Largos supervivientes en primera línea en CCECC: un hito en esta patología A. García Castaño	83
El valor de la inmunoterapia en estadios tempranos para el paciente con melanoma E. Muñoz-Couselo	85
Evidencia actualizada de los <i>TTF</i> en el tratamiento del glioblastoma M. Martínez García	88
Cáncer de piel: prevención y diagnóstico precoz J. L. López Estebanz	90

Novedades en el tratamiento de la adyuvancia en cáncer renal

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La mayoría de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) presenta inicialmente una enfermedad localizada curable mediante intervención quirúrgica. Sin embargo, entre el 20 % y el 40 % de los pacientes con tumores primarios localizados desarrollarán enfermedad metastásica y aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con CCR presenta enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento de la presentación inicial. Aunque se dispone de numerosas terapias para el tratamiento del CCR metastásico en primera línea, como los inhibidores de VEGFR y la inmunoterapia, tradicionalmente este escenario de la adyuvancia ha sido objeto de escasos resultados satisfactorios.

Los primeros fármacos que se evaluaron a fondo en el contexto adyuvante del CCR fueron los inhibidores de la tirosina-cinasa (TKI), incluido el sunitinib (S-TRAC [NCT00375674], ASSURE [NCT00326898]), sorafenib (SORCE [NCT00492258]), axitinib (ATLAS [NCT01599754]) y pazopanib (PROTECT [NCT01235962]). De entre estos TKI, solo sunitinib fue aprobado posteriormente como tratamiento adyuvante tras nefrectomía para pacientes adultos con alto riesgo de CCR recurrente por la FDA. Sin embargo, su uso ha sido muy limitado al considerarse que la relación riesgo-beneficio no apoya el tratamiento con TKI en el contexto adyuvante para la mayoría de los pacientes con CCR.

La inmunooncología se considera la vía más prometedora para el tratamiento adyuvante del CCR dados los recientes resultados del ensayo KEYNOTE-564 (NCT03142334). Los resultados del ensayo condujeron a la aprobación del anticuerpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumab para adultos con CCR con mayor riesgo de recurrencia tras nefrectomía o tras nefrectomía y resección de lesiones metastásicas (en los últimos 12 meses). La aprobación de la FDA se anunció el 17 de noviembre de 2021, seguida por la de la Comisión Europea el 27 de enero de 2022.

Esta noticia supone una revolución en el tratamiento adyuvante del CCR, ya que proporciona una alternativa a la única opción disponible anteriormente, como era el seguimiento.

Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, de fase III, que evalúa la eficacia y la seguridad de pembrolizumab (n = 496) frente a placebo (n = 498) en pacientes con CCR de células claras con alto riesgo de recurrencia tras nefrectomía. Durante el Simposio ASCO GU de 2022 se presentaron los análisis actualizados de eficacia y de seguridad con una mediana de seguimiento de 30,1 meses. Los resultados mostraron una reducción en el riesgo de recidiva y de muerte, con una HR de 0,63 (IC 95 %, 0,50-0,80; p < 0,0001). Se analizaron tres subgrupos: riesgo intermedio-alto, riesgo alto y M1 sin evidencia de enfermedad (NED) tras la cirugía. Los resultados en los subgrupos fueron: HR, 0,68; IC 95 %, 0,52-0,89; HR, 0,60; IC 95 %, 0,33-1,10, y HR, 0,28; IC 95 %, 0,12-0,66, respectivamente. Se observaron EA de grado 3 o superior en el 32,4 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 17,7 % de los que recibieron placebo. Se produjeron EA graves en el 20 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab, se interrumpió el tratamiento con pembrolizumab en el 21 % de los pacientes debido a la toxicidad y se interrumpió la dosis debido a los EA en el 26 % de los pacientes.

En el momento actual el estudio no tiene seguimiento suficiente para conocer si finalmente podrá reducirse el riesgo de muerte o no.

En relación con otras alternativas que se han testado en el contexto adyuvante, destacan el uso de atezolizumab (evaluado en el estudio IMmotion010 [NCT03024996]), la combinación de nivolumab más ipilimumab (ensayo CheckMate 914) y el uso de nivolumab en el ámbito perioperatorio (ensayo PROSPER). Desgraciadamente, ninguna de estas tres alternativas ha logrado obtener resultados positivos.

Durante la sesión, abordaremos los resultados de estos estudios, haciendo hincapié en el hecho de que la selección de los pacientes será una consideración importante a medida que se revelen más datos sobre la inmuno-oncología en el contexto adyuvante para pacientes con CCR.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Allaf M, Kim SE, Harshman LC, et al. LBA67-Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl.7):S1432-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.072
2. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. 2021 Updated European Association of Urology guidelines on the use of adjuvant pembrolizumab for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2022;81:134-7.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683-94.
4. Motzer RJ, Russo P, Gruenewald V, et al. LBA4-Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl.7):S1430.
5. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103-16.
6. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1133-44.
7. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell. Carcinoma after Nephrectomy 2016;375(23):2246-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406

¿Cómo nos enfrentamos al nuevo paradigma en el tratamiento de la adyuvancia en cáncer renal?

GUILLERMO DE VELASCO ORIA DE RUEDA

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La inmunoterapia se ha mostrado como una estrategia terapéutica emergente en el tratamiento del cáncer renal. Una de las modalidades utilizadas en esta terapia es mediante el uso de agentes inmunomoduladores conocidos como *inmunoadyuvantes*. Esta estrategia busca potenciar la respuesta inmune contra las células tumorales y mejorar la eficacia de la terapia inmunológica.

La importancia del uso de inmunoadyuvantes en el tratamiento del cáncer renal se debe a su capacidad para activar y expandir las células del sistema inmune, incluyendo células T citotóxicas y células dendríticas, que son fundamentales en la lucha contra las células tumorales. Además, la combinación de inmunoterapia con inmunoadyuvantes ha demostrado ser superior en términos de respuesta tumoral y de supervivencia en comparación con la inmunoterapia sola en algunos estudios clínicos. Específicamente, en cáncer renal el primer estudio en reportar datos positivos fue el ensayo clínico KEYNOTE-564, en el que se aleatorizaron 994 pacientes en una proporción 1:1 para recibir pembrolizumab (n = 496) o placebo (n = 498). El *endpoint* principal fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador en todos los pacientes aleatorizados (población ITT) y la supervivencia global en la población ITT.

En la última actualización, el beneficio de DFS con pembrolizumab se mantuvo (HR 0,63, IC 95 %, 0,50-0,80; $p < 0,0001$). La tasa estimada de DFS a los 24 meses fue del 78,3 % con pembrolizumab en comparación con el 67,3 % con placebo. En comparación con el análisis principal con 24 meses de seguimiento, esta actualización presentó hallazgos muy comparables, con una magnitud de efecto algo mayor (HR 0,63 frente al 0,68).

Para afrontar este nuevo paradigma, deben tomarse en cuenta varios factores:

1. *Investigación clínica*. Es necesario continuar llevando a cabo investigaciones clínicas para determinar la seguridad y la eficacia a largo plazo del uso de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer renal.
2. *Identificación de pacientes candidatos*. Es importante identificar a los pacientes que pueden beneficiarse mediante la evaluación de factores como el estadio del tumor, el histotipo y la presencia de mutaciones genéticas específicas.
3. *Educación del oncólogo médico*. Que los médicos estén educados en las últimas tendencias y avances en el tratamiento del cáncer renal, incluyendo el uso de inmunoterapia, de nuevos fármacos y de diferencias con el perfil de seguridad entre la enfermedad avanzada y la enfermedad localizada.
4. *Acceso al tratamiento*. Es importante asegurar que los pacientes tengan acceso a estos tratamientos innovadores.
5. *Colaboración interdisciplinaria*. Es necesario trabajar en equipo entre diferentes especialistas, como oncólogos, urólogos y patólogos, para poder identificar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento.
6. *Integración de datos*. Es importante integrar datos obtenidos de estudios clínicos, pruebas de diagnóstico y seguimiento de pacientes para mejorar la toma de decisiones en el manejo del cáncer renal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683-94.

Cómo está cambiando enfortumab vedotina la vida de los pacientes

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

El tratamiento sistémico de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico está cambiando de forma drástica en los últimos años. La llegada de la inmunoterapia tanto a la población resistente-refractaria a un esquema de quimioterapia previo basado en platino (1,2) como al escenario de mantenimiento en aquellos pacientes que han alcanzado un control de la enfermedad tras un esquema de quimioterapia de primera línea basado en platino (3) ha incrementado la supervivencia de estos pacientes.

Sin embargo, debe recordarse que la tasa de respuestas de la inmunoterapia tras fallo previo a platino está en torno al 20 %, por lo que un número importante de pacientes o no se benefician de su administración o presentan respuestas de corta duración. Por lo tanto, es necesario buscar nuevos agentes eficaces en esta situación, ya que las opciones disponibles hasta el momento, como la quimioterapia basada en taxanos o la vinflunina, presentan una escasa eficacia y una considerable toxicidad.

Enfortumab vedotina es un conjugado de droga y anticuerpo (*antibody-drug conjugate*, ADC) dirigido frente a nectina-4, un antígeno expresado por más del 90 % de los tumores uroteliales. El quimioterápico que lleva unido es un disruptor de microtúbulos, MMAE. El objeto de este tipo de tratamientos es dirigir el tratamiento quimioterápico de forma específica a las células que expresen el antígeno diana, en este caso, las células de tumor urotelial que expresan nectina-4.

Tras los datos de los ensayos de fase II que demostraron una elevada actividad del fármaco, con tasas de respuesta objetiva (ORR) en torno al 50-55 % y supervivencia global (SG) por encima de los 14 meses (4), se llegó al desarrollo del ensayo de fase III EV-301. Este ensayo comparó enfortumab frente al tratamiento de elección del investigador (docetaxel, paclitaxel o vinflunina) en pacientes con carcinoma urotelial metas-

tásico previamente tratados con un esquema de quimioterapia basado en platino y con inmunoterapia (5). Con un total de 608 pacientes aleatorizados, se observó una mayor SG en el brazo de pacientes tratados con enfortumab (12,8 frente a 8,9 meses, HR 0,7, $p = 0,001$), una mayor supervivencia libre de progresión (SLP, 5,5 frente a 3,7 meses, HR 0,62, $p < 0,001$) y una mayor ORR (40,6 % frente a 17,9 %, $p < 0,001$). La tasa de eventos adversos de grado 3 o superior fue similar en ambos brazos, en torno al 50 %. Las más reseñables del brazo de enfortumab fueron el *rash* cutáneo (15 % $G \geq 3$), la neuropatía periférica (5 % $G \geq 3$) y la hiperglucemia (4 % $G \geq 3$).

Debido a la robustez de estos resultados (es el primer fármaco que demuestra impacto en SG en este contexto), ya tenemos datos de su empleo en fases más precoces de la enfermedad. En pacientes no elegibles para cisplatino, en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, la monoterapia con enfortumab presenta una ORR del 45 %, que asciende hasta el 65 % en combinación con pembrolizumab (6), y una mediana de SG en ambos casos por encima de 21 meses. Está actualmente en marcha y pendiente de resultados el ensayo de fase III EV-302, que compara la combinación de enfortumab-pembrolizumab frente a quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica, y que podría suponer un esquema de tratamiento no basado en quimioterapia como un estándar para estos pacientes. También está testándose su potencial papel en fases todavía más iniciales de la enfermedad en un contexto de tratamiento perioperatorio en pacientes con carcinoma de vejiga músculo-invasivo (CVMI) no candidatos a quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino a través del ensayo de fase III KEYNOTE-905 / EV-303.

Por lo tanto, la llegada de enfortumab supone no solo un nuevo estándar de tratamiento en una situación en

la que no disponíamos de alternativas con datos realmente sólidos, como los pacientes previamente tratados con quimioterapia e inmunoterapia, sino un potencial papel dentro de una estrategia terapéutica no basada en quimioterapia, tanto en primera línea de enfermedad metastásica como en el tratamiento perioperatorio del CVMI, si los ensayos en marcha confirman las expectativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, de Giorgi U et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-57.
2. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
3. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:218-30.
4. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:872-82.
5. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JH, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125-35.
6. Rosenberg JE, Milowsky MI, Ramamurthy C, Mar N, Friedlander TW, McKay RR, et al. Study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin monotherapy or in combination with pembrolizumab in previously untreated cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Presented at ESMO 2022 Annual Meeting.

Enzalutamida en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible

ALEJO RODRÍGUEZ-VIDA RODRÍGUEZ

Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Durante muchas décadas, la terapia de privación androgénica (TDA) única con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante fue el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) (1). Sin embargo, a pesar de la alta tasa de respuesta inicial, la mayoría de los pacientes inevitablemente experimenta una progresión de la enfermedad en un plazo de uno a tres años y entra en una fase de resistencia a la castración (2). En los últimos años, varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que intensificar el tratamiento de los pacientes en la fase hormonosensible añadiendo otro fármaco además de la TDA, ya sea un fármaco quimioterápico como docetaxel (3) o fármacos hormonales de nueva generación como abiraterona, enzalutamida o apalutamida, se asocia a un claro beneficio en supervivencia global (4-6). En esta sesión, presentaremos los datos de los ensayos aleatorizados de enzalutamida combinada con TDA en pacientes con CPHSm.

ENZALUTAMIDA: ENSAYOS ENZAMET Y ARCHES

Enzalutamida es un antiandrógeno de nueva generación y actúa inhibiendo de forma competitiva la unión de la testosterona al RA, la translocación del RA activado al núcleo y la expresión de genes asociados con la unión al ADN mediada por RA (7). Dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III han evaluado el impacto de añadir el antiandrógeno de nueva generación enzalutamida a la TDA en pacientes con CPHSm. El ensayo ENZAMET comparó la combinación de TDA más enzalutamida 160 mg/día a la TDA estándar junto con un antiandrógeno de primera generación (bicalutamida, nilutamida o flutamida) (6). El ensayo incluyó 1125 pacientes con CPHSm,

tanto pacientes de alto volumen como de bajo volumen, *de novo* como metacrónicos y permitía la administración previa o concomitante de docetaxel (finalmente, un 45% de los pacientes lo recibieron). El estudio fue positivo para su objetivo primario al demostrar que la adición de enzalutamida a la TDA resultó en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global (HR 0,67; IC 95 %, 0,52-0,86; $p = 0,002$) (Fig. 1). Este impacto en supervivencia global fue además independiente del grupo de volumen de enfermedad metastásico y de la presentación de la enfermedad *de novo* o sincrónica. Enzalutamida también demostró prolongar de forma estadísticamente significativa la duración mediana de la supervivencia libre de progresión bioquímica (HR 0,39; $p < 0,001$) y clínica (HR 0,40; $p < 0,001$). El perfil de toxicidad de enzalutamida en el estudio ENZAMET confirmó los datos conocidos de dicho fármaco de los estudios de resistencia a la castración en los que se trata de un fármaco bien tolerado cuyos efectos adversos son mayoritariamente manejables y de grados 1 y 2.

Estos resultados fueron confirmados por el ensayo ARCHES, el segundo ensayo clínico de fase III en analizar el uso de enzalutamida en CPHSm (8). En este ensayo, 1150 pacientes con CPHSm fueron aleatorizados a TDA estándar más enzalutamida 160 mg/día o a TDA sola. Dicho estudio incluyó tanto pacientes de alto volumen como de bajo volumen, *de novo* como metacrónicos y permitía la administración previa de docetaxel, aunque finalmente únicamente un 18 % de los pacientes lo recibió. El estudio fue positivo para su objetivo primario al demostrar que la adición de enzalutamida a la TDA resultó en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión radiológica en comparación con la TDA estándar (HR 0,39; IC 95 %, 0,30-0,50; $p < 0,001$). Enzalutamida también demostró prolongar su objetivo secundario de supervivencia global (HR 0,66; IC 95 %, 0,53-0,81; $p < 0,0001$)

en comparación con TDA sola (Fig. 2). Enzalutamida también mejoró de forma estadísticamente significativa el resto de objetivos secundarios del estudio, incluido el tiempo hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico, tiempo libre de progresión bioquímica por PSA, tiempo hasta la resistencia a la castración, tiempo hasta la aparición de un evento esquelético sintomático y el tiempo hasta la progresión del dolor. Los test de cali-

dad de vida demostraron además que la enzalutamida no tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Con base en los resultados de estos dos ensayos clínicos, enzalutamida más TDA se incorporó como una nueva opción terapéutica estándar para pacientes con CPHSm independientemente del volumen de enfermedad y de la presentación de la enfermedad *de novo* o sincrónica.

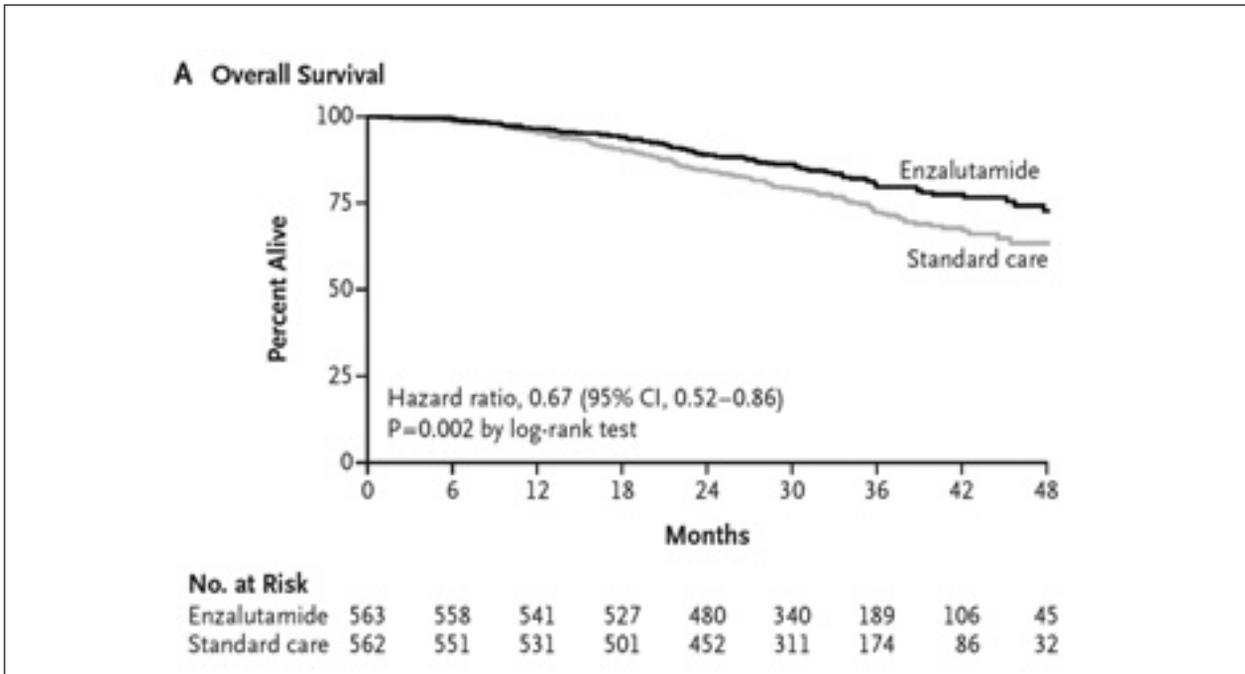


Fig. 1. Datos de supervivencia global del ensayo ENZAMET.

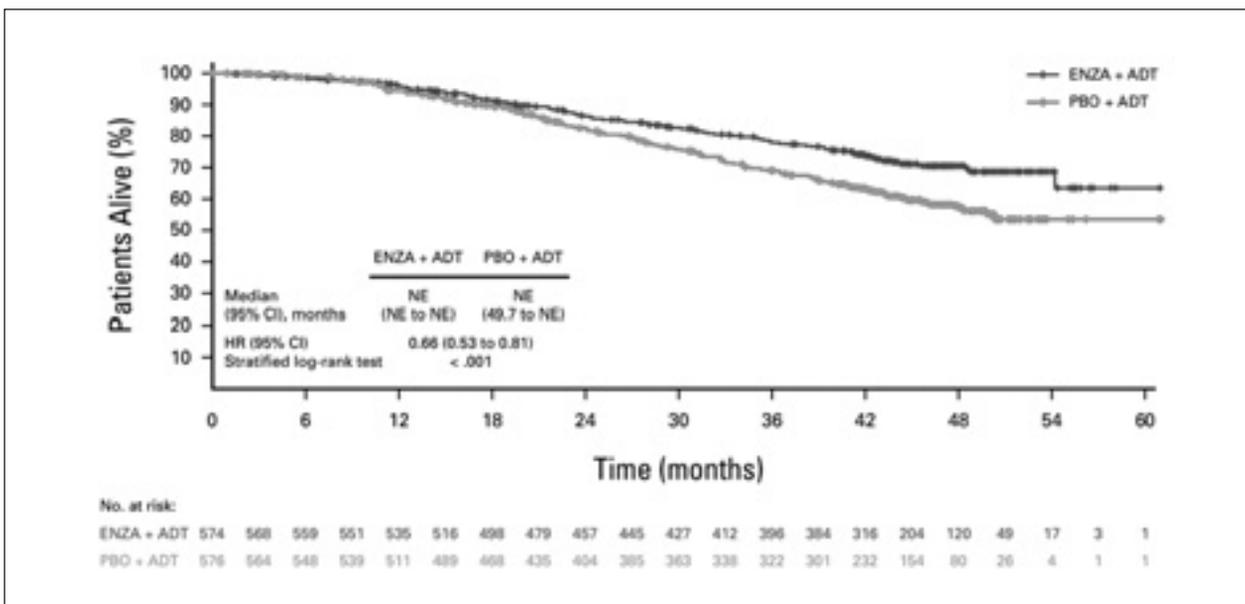


Fig. 2. Datos de supervivencia global de ensayo ARCHES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blas L, Shiota M, Eto M. Current status and future perspective on the management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022;100606.
2. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23(32):8253-61.
3. Sweeney CJ, Chen YH, 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.
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60.
5. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31.
7. Davis ID. Combination therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: is three a crowd? *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221086827.
8. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616-22.

Teragnosis en el cáncer de próstata avanzado

JOAN CARLES GALCERÁN

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

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico (CPm) ha cambiado mucho en los últimos diez años. Es bien conocido que la piedra angular del tratamiento es la supresión androgénica (SA) desde hace más de 70 años. Sin embargo, a mi modo de entender los cambios más importantes se han producido a dos niveles.

El primer cambio importante ha sido la estratificación de los enfermos en dos grupos: los denominados *hormonosensibles* y los clasificados como *resistentes a la castración*. Esto ha permitido definir correctamente dos poblaciones distintas de evolución y de respuesta al tratamiento.

El segundo cambio importante ha sido la categorización en subgrupos pronósticos de la enfermedad metastásica hormonosensible en función del volumen de la enfermedad y de su procedencia (*de novo* o recurrente).

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

Hay que destacar también que hemos definido un subgrupo de enfermos como *resistente a la castración*, pero con enfermedad no metastásica por métodos tradicionales que se han reportado como beneficiarios de tratamientos con antiandrógenos de nueva generación como apalutamida, enzalutamida y darolutamida.

Sin embargo, la aparición de esta plétora de nuevas terapias en situación de resistencia a la castración ha conllevado su desarrollo/incorporación en enfermedad hormonosensible, la mayoría de los cuales han resultado ser positivas.

Esta migración de drogas a la situación de hormonosensibilidad ha conllevado que se nos vaciara el arsenal terapéutico en situación de resistencia a la castración. Además, cada vez existen más evidencias de que la secuenciación hormonal aporta escaso beneficio.

Por lo tanto, las drogas que nos quedaban residuales en situación de resistencia a la castración eran fundamentalmente cabazitaxel, ródium 223 y docetaxel, en algunos casos cuando no lo habían recibido en situación de hormonosensibilidad; aunque no debemos olvidar que alrededor de un 20 % de los enfermos presentarían alteraciones en los genes reparadores del ADN, que pueden beneficiarse de los inhibidores de PARP (olaparib todavía no está financiado en España).

Sin embargo, la teragnosis ha venido a paliar esta pérdida de opciones terapéuticas, al menos momentáneamente, en la situación de resistencia a la castración.

El término *teragnosis* es una combinación de *terapia* más *diagnóstico* y es lo más novedoso en la medicina nuclear. Esta modalidad terapéutica usa radiofármacos para el diagnóstico y el tratamiento en una gran variedad de enfermedades, que incluyen enfermedades oncológicas, neurológicas o cardiovasculares. En enfermedades oncológicas su desarrollo se ha producido sobre todo en los tumores neuroendocrinos y en el cáncer de próstata resistente a la castración, aunque está estudiándose también en enfermedad hormonosensible metastásica.

A continuación, procederemos a revisar por orden cronológico los distintos estudios publicados en cáncer de próstata:

El primer estudio se trata de un estudio de fase II publicado por Hofman en el que se incluyeron 30 enfermos y se valoraba la toxicidad y la eficacia como objetivos primarios. En este estudio también se realizaba PET TC con glucosa. Se descartaron 13 enfermos, de los 43 que se incluyeron en el estudio debido a que el PET glucosa resultó positivo. Los enfermos incluidos fueron enfermos politratados. Así, el 83 % había recibido alguna terapia hormonal de nueva generación y el 87 % había recibido algún tratamiento previo de quimioterapia. La tolerancia fue aceptable. Destacó la toxicidad al nivel de la glándula parótida, las náuseas y los vómitos.

La PFS por PSA fue de 6,3 meses y la supervivencia media se situó en 12,7 meses.

El segundo estudio también del grupo australiano es el estudio TheraP. Se trata de un estudio de fase II aleatorizado que compara la teragnosis frente a cabazitaxel en enfermos que han recibido al menos un tratamiento hormonal de nueva generación y docetaxel. Como en el anterior estudio se realizaba PET TC dual (glucosa y PSMA). Se preseleccionaron 291 enfermos, pero solamente 200 fueron aleatorizados. Este estudio demuestra una mayor eficacia en cuanto a respuesta por PSA: del 66 % para el lutecio frente al 37 % para cabazitaxel, lo que se traduce en una mejor PFS radiológica para el lutecio, con un HR de 0,63, que es estadísticamente significativo.

El último estudio publicado es el estudio VISION (Fig. 1), que incluyó 831 pacientes con cáncer de prósta-

ta resistente a la castración que habían recibido al menos una línea de quimioterapia y de nuevas terapias hormonales. Inicialmente los enfermos debían ser considerados positivos para PSMA unido a galio 68. Estos pacientes recibieron tratamiento con PSMA lutecio-177. El estudio demostró que la administración de Lu-PSMA-617 ralentizó la progresión del cáncer de próstata. En los enfermos que recibieron lutecio el tiempo a la progresión radiológica fue de 8,7 meses frente a los 3,4 meses en aquellos enfermos que recibieron tratamiento estándar. En este estudio los enfermos que recibieron el tratamiento vivieron 15,3 meses frente a los 11,3 meses de los hombres a los que se administró una terapia estándar.

Actualmente está pendiente la publicación de los datos del estudio PSMAfore (CAAA617B12302), ya que existe una nota de prensa en la que se informa de que el estudio

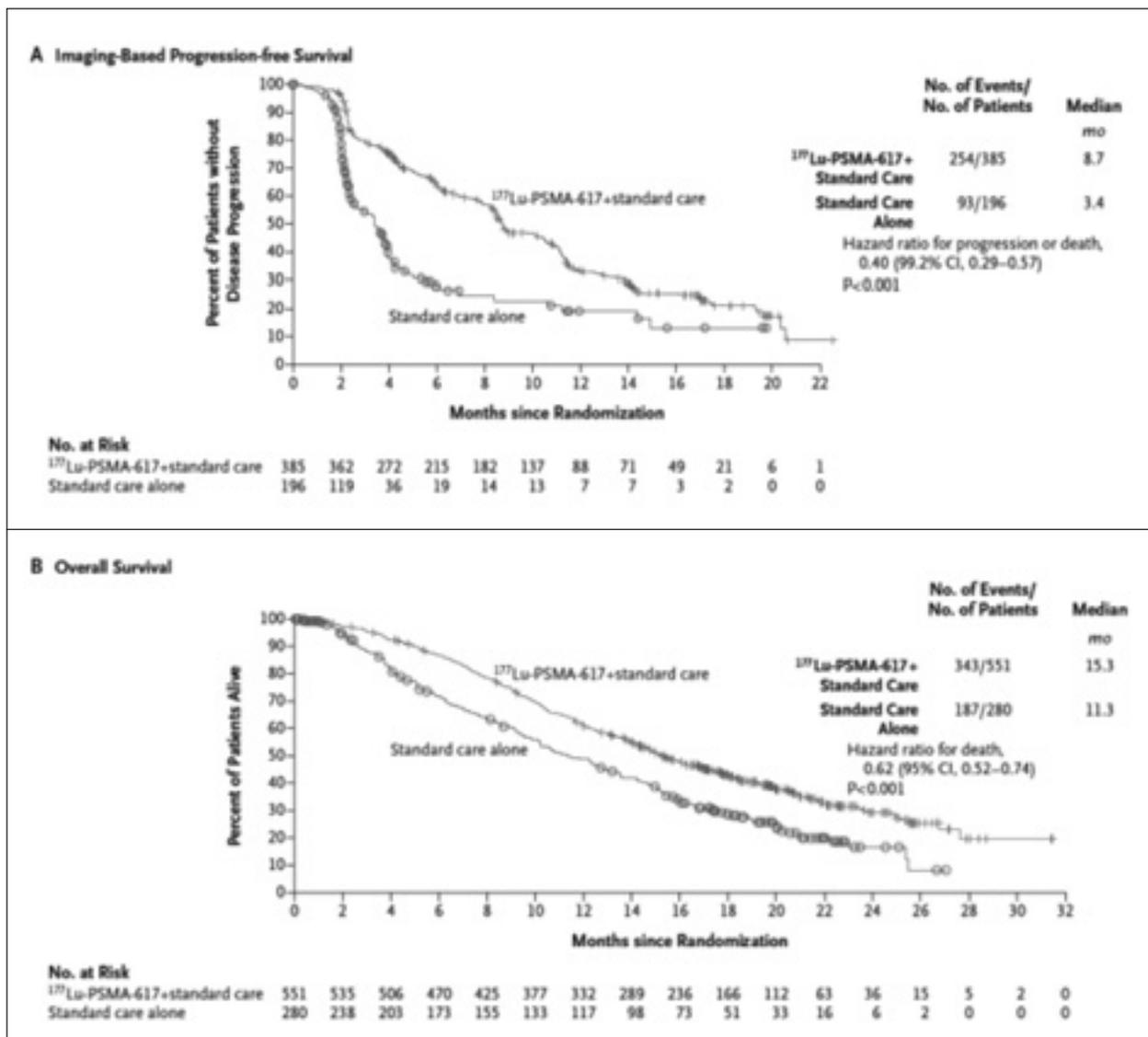


Fig. 1. Estudio VISION.

es positivo. En este estudio se compara en segunda línea de tratamiento tras tratamiento hormonal de primera línea para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración la terapia con radioligandos frente a la terapia hormonal que no han recibido en primera línea.

En conclusión, la teragnosis es una nueva opción terapéutica en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; sin embargo, debemos llegar a un consenso para tratar a nuestros pacientes de manera uniforme (criterios de inclusión) y definir la mejor secuencia terapéutica

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3
2. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825-33.
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322

La llegada de los iPARP: una revolución en cáncer de próstata

DAVID LORENTE ESTELLÉS

Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Castellón

Aproximadamente un 25 % de pacientes con CPRCm presentan alteraciones de la reparación del ADN, entre las que las más frecuentes se encuentran en los genes *BRCA* (~10 %), *ATM* (~6 %) y *CDK12* (~6 %). Aproximadamente la mitad de las alteraciones se encuentra en línea germinal.

El valor de los inhibidores de PARP en cáncer de próstata avanzado se evaluó inicialmente en el ensayo TOPARP, que incluyó pacientes con CPRCm con al menos dos líneas de tratamiento previas, a los que se administró olaparib 400 mg cada 12 h. La tasa de respuesta en el global del ensayo fue del 33 %. En el análisis de biomarcadores se observaron alteraciones de la reparación del ADN en 16 pacientes (33 %); en estos pacientes, la tasa de respuesta fue del 88 %, frente a un 6 % de los pacientes sin alteraciones (1). Estos datos se confirmaron en una segunda fase del ensayo (2).

El ensayo TOPARP se siguió de un ensayo de fase III aleatorizado, el ensayo PROFOUND, en el que pacientes con CPRCm tratados previamente con abiraterona/enzalutamida y alteraciones de la recombinación homóloga (HRR) determinadas mediante un panel de secuenciación en tejido recibieron olaparib 300 mg cada 12 horas o un segundo agente hormonal (enzalutamida/abiraterona). Un 65 % de los pacientes había recibido, además, quimioterapia con docetaxel. Se definieron dos cohortes: una para pacientes con alteraciones en genes *BRCA* o *ATM* (cohorte A) y otra para pacientes con el resto de alteraciones. Se observó un beneficio significativo en el *endpoint* principal del estudio y en la supervivencia libre de progresión radiológica en la cohorte A (mediana de 7,4 frente a 3,6 meses; HR 0,34; IC 95 %, 0,25-0,47; $p < 0,001$) (3), además de un beneficio en la supervivencia global (mediana de 19,1 frente a 14,7 meses; HR 0,69; IC 95 %, 0,50-0,97; $p = 0,02$), a pesar de que un 66 % de pacientes en el brazo control recibieron olaparib a la progresión (4). En el brazo B

del estudio (alteraciones no-*BRCA* y no-*ATM*) no se observaron diferencias significativas en SLPr (4,8 frente a 3,3 meses; HR, 0,86) o SG (15,8 frente a 13,3 meses; HR, 0,95). Aunque la cohorte A incluyó tanto pacientes con alteraciones *BRCA* como *ATM*, análisis exploratorios del estudio PROFOUND determinaron que el beneficio del tratamiento se encontraba sobre todo en pacientes con alteraciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* y que el beneficio era escaso en pacientes con alteraciones en el gen *ATM*. Con base en los resultados del ensayo PROFOUND, la EMA aprobó el uso de olaparib para pacientes con alteraciones *BRCA* tras progresión a un primer agente hormonal (abiraterona o enzalutamida) en noviembre de 2020.

El inhibidor de PARP rucaparib se ha evaluado en el ensayo de fase II TRITON-2, en el que se incluyeron 193 pacientes con CPRCm en progresión tras 1-2 agentes hormonales y al menos una línea de quimioterapia en una cohorte ($n = 115$) de pacientes con alteraciones *BRCA* y una cohorte ($n = 78$) con otras alteraciones de la reparación del ADN. El objetivo principal del estudio fue la determinación de la tasa de respuesta. En pacientes con alteraciones *BRCA* se observaron una tasa de respuesta objetiva del 43,5 %, una respuesta por PSA del 54,8 % y una mediana de SLPr de 9 meses (5). En la cohorte de pacientes no-*BRCA* la actividad de rucaparib fue menor: *ATM* ($n = 49$; ORR: 10,5 %, respuesta PSA: 4,1 %); *CDK12* ($n = 15$; ORR: 0 %, respuesta PSA: 6,7 %); *CHEK2* ($n = 12$; ORR: 11 %, respuesta PSA: 17 %) (6).

Otros inhibidores de PARP, como talazoparib o niraparib, también se han evaluado en ensayos de fase II. En el ensayo de fase II TALAPRO-1 se administró tratamiento con talazoparib 1 mg cada 24 h a 127 pacientes con CPRCm tratados previamente con ≥ 1 agente hormonal y ≥ 1 línea de quimioterapia (7). La tasa de respuesta (ORR) global (*endpoint* principal del estudio)

fue del 29,8 %. La tasa de respuesta fue superior en pacientes con alteraciones *BRCA* (46 %) que en pacientes con alteraciones en *ATM* (12 %) u otras alteraciones (0 %). Por otro lado, en el ensayo GALAHAD se administró niraparib 300 mg cada 12 h a pacientes con CPRCm y alteraciones de la reparación del ADN. En la cohorte de pacientes con alteraciones *BRCA* (n = 142), la tasa de respuesta objetiva fue del 34,2 %, mientras que en la cohorte de pacientes con alteraciones no-*BRCA* (n = 81) la tasa de respuesta fue únicamente del 10,6 % (8).

Diferentes cuestiones se plantean para la selección de pacientes. ¿Cómo seleccionar pacientes? Del análisis de subgrupos de los diferentes ensayos presentados se observa una tendencia según la cual los pacientes con alteraciones en el gen *BRCA2* podrían ser los más beneficiados del tratamiento con inhibidores de PARP; entre ellos, aquellos con deleciones genómicas bialélicas son los que presentan mayor sensibilidad (9). Aunque la tasa de respuesta entre pacientes no-*BRCA* es menor, la presencia de respuestas clínicamente significativas obliga a definir mejor qué pacientes pueden o no beneficiarse de tratamiento con iPARP (6). Por ejemplo, aunque las mutaciones en el gen *ATM* no se han asociado a beneficio con iPARP, en un análisis del ensayo TOPARP sí se observó un beneficio en SLPr en pacientes con pérdida de proteína ATM por inmunohistoquímica (9). Otra cuestión a dilucidar está relacionada con la muestra sobre la que se determinan las alteraciones genómicas: mientras la determinación en tejido debe considerarse como un criterio de referencia, en más de un 30 % de pacientes del ensayo PROFOUND no pudo determinarse la presencia de alteraciones (10). La evaluación en ADN tumoral circulante es una alternativa atractiva para pacientes en los que el análisis de tejido no es informativo (11,12).

Por último, debe plantearse si la combinación de iPARP y de agentes hormonales convertirá en innecesaria la determinación de alteraciones de la recombinación homóloga. En el ensayo PROPEL se aleatorizó a pacientes con CPRCm sin tratamiento previo a recibir la combinación de olaparib 300 mg cada 12 h + abiraterona 1000 mg cada 24 h + prednisona 5 mg cada 12 h frente a placebo + abiraterona 1000 mg cada 24 h + prednisona 5 mg cada 12 h, con supervivencia libre de progresión radiológica. No se realizó una selección en función de la presencia de alteraciones de la recombinación homóloga, aunque sí se realizó un análisis *post hoc* de la presencia de alteraciones de la recombinación homóloga y de alteraciones en el gen *BRCA*. En el conjunto de los pacientes se observó un beneficio de la combinación de olaparib + abiraterona frente a placebo + abiraterona (24,8 frente a 16,6 meses; HR 0,66, IC 95 %: 0,54-0,81; $p < 0,001$). Dicho beneficio se observó tanto en pacientes HRR+ (mediana no alcanzada frente a 13,9 meses; HR 0,50; IC 95 %, 0,34-0,73) como en pacientes HRR- (24,1 frente a 19 meses; HR 0,76, IC 95 %: 0,60-0,97). Los datos de supervivencia global

son todavía inmaduros (HR 0,86; IC 95 %, 0,66-1,12). En otro ensayo de fase III (MAGNITUDE) se aleatorizó a pacientes a recibir la combinación de niraparib + abiraterona frente a placebo + abiraterona, de nuevo con SLPr como *endpoint* primario. A diferencia del ensayo PROPEL, en el ensayo MAGNITUDE sí se determinó de forma prospectiva la presencia de alteraciones de la reparación del ADN. Se definieron dos cohortes: una cohorte de pacientes con biomarcador positivo (presencia de alteraciones de la recombinación homóloga) y una cohorte de pacientes con biomarcador negativo, con un diseño estadístico específico para cada una de ellas. La cohorte biomarcador con negativo (sin alteraciones de la recombinación homóloga) fue suspendida por futilidad al no observarse diferencias entre los brazos del ensayo (HR 1,09; IC 95 %: 0,75-1,59), por lo que dicho. En la cohorte con biomarcador positivo, se observó un beneficio de la combinación frente al tratamiento con abiraterona tanto en pacientes HRR+ (16,5 frente a 13,7 m; HR 0,73, IC 95 %: 0,56-0,96; $p = 0,0217$) como BRCA+ (16,6 frente a 10,9 m; HR 0,53, IC 95 %, 0,36-0,79; $p = 0,0014$). Es importante resaltar algunas diferencias en el diseño de los ensayos, tales como la evaluación de alteraciones de la reparación del ADN (retrospectiva en PROPEL, prospectiva en MAGNITUDE) o la definición de caso HRR+ para poder realizar una comparativa adecuada entre los dos ensayos. Recientemente se ha comunicado un beneficio en SLPr de la combinación de talazoparib + enzalutamida frente a placebo + enzalutamida en el ensayo de fase III TALAPRO-2 (13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.
2. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9
3. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102.
4. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2345-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
5. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* 2020;38:3763-72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035
6. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis from the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2487-96.
7. De Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1250-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4

8. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;6736:1-24.
9. Carreira S, Porta N, Arce-Gallego S, et al. Biomarkers associating with PARP inhibitor benefit in prostate cancer in the TOPARP-B trial. *Cancer Discov* 2021;11:2812-27.
10. Hussain M, Corcoran C, Sibilla C, et al. Tumor Genomic Testing for >4,000 Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Phase III Trial PROfound (Olaparib) [Internet]. *Clin Cancer Res* 2022;28:1518-30.
11. Goodall J, Mateo J, Yuan W, et al. Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov* 2017;7:1006-17.
12. Matsubara N, de Bono J, Olmos D, et al. Olaparib Efficacy in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1, BRCA2 or ATM Alterations Identified by Testing Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2022;92-9.
13. Pfizer: TALAPRO-2 Press Release; 2022. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-topline-results-phase-3-talapro-2>

¿Qué hemos aprendido sobre la secuenciación de inhibidores de ALK?

LAURA MEZQUITA PÉREZ

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Las fusiones ALK representan en torno al 5 % de los CPNM. Los pacientes con fusión ALK suelen presentar un perfil clínico y anatomopatológico diferente. Se trata de población más joven y no fumadora, con histología de adenocarcinoma, aunque no son exclusivas de esta población. La fusión ALK es resultado de una inversión en el brazo corto del cromosoma 2 que une los exones 1 a 13 del gen *EML4* a los exones 20 a 29 del gen *ALK*, lo que conduce a una activación constitutiva del dominio de tirosina quinasa del receptor transmembrana ALK, *downstream activation and cancer proliferation*. *EML4-ALK* es la fusión más frecuente de CPNM, aunque también se han descrito otras con *partners* diferentes (*KIF5B*, *TRK*, etc.). Se han identificado más de 10 variantes, con truncamientos diferentes de *EML4*, pero codificando todas ellas la misma porción citoplásmica de ALK. Las más prevalentes son las variantes 1 (E13: A20), 2 (E20: A20) y 3 (E6: A20).

El descubrimiento de la fusión ALK ha llevado asociado un desarrollo clínico muy rápido de un nuevo grupo de fármacos dirigidos contra ALK (ITK-ALK), con tres generaciones hoy disponibles. Crizotinib, de primera generación, fue el primero aprobado en primera línea con base en el beneficio en supervivencia libre de progresión frente a la quimioterapia convencional; se ha convertido en el tratamiento estándar. Posteriormente, ITK-ALK, de segunda generación, como alectinib o brigatinib, que inicialmente se desarrollaron para revertir la resistencia a crizotinib, han acabado desplazado a este de la primera línea, con datos de PFS que triplicaban los de crizotinib en el mismo escenario. Recientemente se han publicado resultados similares con otro ITK-ALK de segunda generación (ensartinib). Cabe destacar que esta segunda generación presenta una mejor difusión a través de la barrera hematoencefálica, hecho que es muy relevante para esta población, en la que una alta proporción presenta enfermedad

intracraneal al diagnóstico. De hecho, todos ellos han demostrado mejorar los resultados a nivel intracraneal frente a crizotinib. Lorlatinib es el único ITK-ALK de tercera generación (Fig. 1) aprobado por las agencias reguladoras, que al igual que los ITK de segunda generación, se había desarrollado para población refractaria al menos con un ITK previo. Igualmente que los ITK anteriormente descritos, también se ha testado en primera línea y se ha mantenido crizotinib como brazo comparador. Con resultados preliminares muy positivos, a día de hoy aún no sabemos si lorlatinib desplazará o no a los ITK-ALK ya instalados en la primera línea al no disponer de comparaciones directas. Además, si lorlatinib se posicionara en la primera línea, se limitaría el tratamiento dirigido para secuenciar a la progresión, aunque existen ITK de cuarta generación en desarrollo clínico precoz. Aún quedan muchas preguntas sin resolver que un mayor seguimiento y los datos de supervivencia global de los ensayos clínicos nos ayudarán a responder.

Los pacientes con fusión de ALK se consideran el subtipo molecular con la mejor supervivencia reportada. Por ello es de vital importancia determinar la mejor secuencia terapéutica, es decir, si esta será para todos los pacientes por igual o si debemos individualizar el manejo terapéutico. Todos los pacientes acaban progresando al tratamiento con ITK-ALK. Aunque se han descrito mecanismos de resistencia diferentes, la aparición de mutaciones adquiridas en el dominio quinasa de ALK es el mecanismo más frecuente. Caben señalar dos puntos importantes: a) las mutaciones *ALK* pueden variar en frecuencia y subtipo dependiendo del ITK-ALK recibido previamente (por ejemplo, 54-55 % con alectinib o ceritinib frente a 74 % con brigatinib), y b) cada uno de los ITK-ALK presenta diferente actividad y espectros de sensibilidad frente a estas mutaciones de resistencia.

Con base en esto, parece razonable que la evaluación de la resistencia se tenga en cuenta para guiar la terapia secuencial, aunque la evidencia disponible aún es muy limitada. En la era actual en la que vivimos, la caracterización del mecanismo de resistencia podría ayudarnos a resolver esta cuestión y, potencialmente, a desarrollar una estrategia de tratamiento. Aunque el tratamiento de referencia para el estudio molecular continúa siendo el tejido, disponemos de evidencia preliminar prometedora sobre la utilidad clínica

de la biopsia líquida para determinar el perfil molecular a la resistencia. Estudios en marcha como (NCI)-NRG ALK Protocol (NCT03737994, biopsia tejido/líquida) y 1825-EORTC-ALKALINE (NCT04127110, solo biopsia líquida), que estudian la actividad de ITK-ALK en función del mecanismo de resistencia (Fig. 2), nos ayudaran a establecer la relevancia de la caracterización molecular a la progresión de ITK-ALK (Fig. 3) para guiar la mejor secuencia terapéutica.

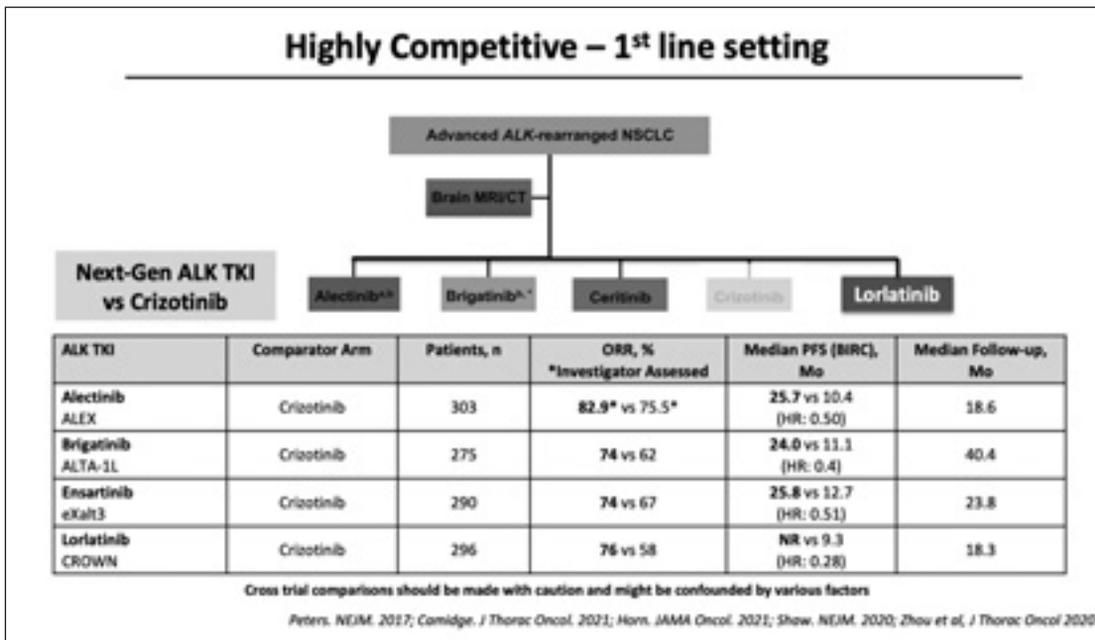


Fig. 1. Resumen de los datos de eficacia de ITK-ALK de segunda y de tercera generación en primera línea.

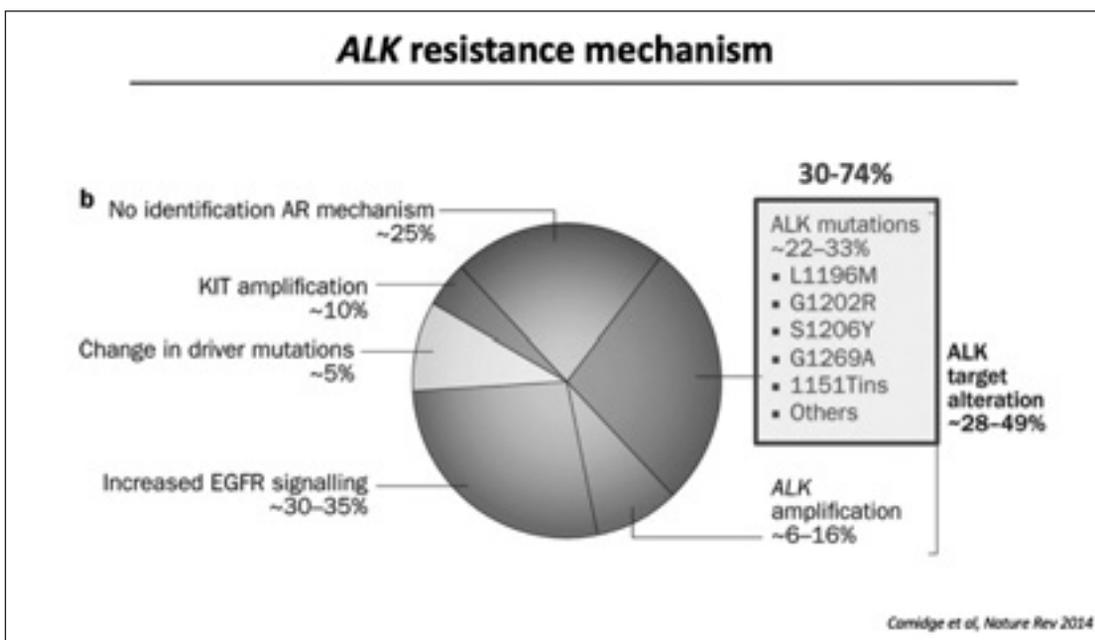


Fig. 2. Mecanismos de resistencia a ITK-ALK.

Avanzando con nuevas dianas en el tratamiento del cáncer de pulmón KRAS mutado

PILAR GARRIDO LÓPEZ

Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. Área de Cáncer del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado depende de la clasificación morfológica y genómica, por lo que la detección exhaustiva de los biomarcadores recomendados por las directrices es fundamental para guiar el tratamiento (1).

Las mutaciones KRAS son las mutaciones de ganancia de función más comunes en el CPNM en los pacientes occidentales y se encuentran en el 25-30 % de los adenocarcinomas de pulmón (2). Los pacientes con CPNM con mutación de KRAS suelen tener antecedentes de tabaquismo y en el tumor se observa a menudo una alta expresión del ligando de muerte programada1 (PD-L1) y una elevada carga mutacional.

Aunque históricamente se pensaba que las mutaciones de Kras no eran susceptibles de tratamiento dirigido por el nulo éxito de muchos estudios, el reciente descubrimiento de un nuevo bolsillo de unión bajo la región efectora de la oncoproteína KRAS G12C ha hecho posible la inhibición farmacológica directa de la mutación KRASp.G12C. Esta mutación es la más común en pacientes con CPNM en nuestro entorno, aunque su incidencia varía en función de la raza: oscila entre el ~13 % en los países occidentales y el 3-5 % en los países asiáticos. También está presente en pacientes con cáncer colorrectal (3 %) y en otros tumores sólidos (1 %).

El descubrimiento de este bolsillo ha conducido al desarrollo clínico de una nueva serie de inhibidores selectivos directos con impacto en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes. Sotorasib y adagrasib son los primeros de los numerosos inhibidores de KRAS G12C en desarrollo clínico. Aunque su actividad clínica ha supuesto un enorme avance en el tratamiento de estos pacientes (3-5) ambos fármacos tienen limitaciones en lo que respecta a la profundidad y a la duración de la respuesta. Solo un pequeño subgrupo de pacientes experimenta una reducción muy significativa

del tumor y las respuestas completas son raras en comparación con la respuesta que se obtiene con los TKI disponibles para EGFR, ALK, RET, ROS1 o NTRK.

El CPNM KRAS mutado es una enfermedad muy heterogénea caracterizada por una elevada tasa de comutaciones que afectan con mayor frecuencia a los genes *P53*, *STK11* y *KEAP1*, que modulan significativamente la composición del microambiente tumoral y, en consecuencia, afectan a las respuestas clínicas, tanto a la inmunoterapia como a los inhibidores dirigidos disponibles actualmente en la práctica clínica. Tanto las series preclínicas como las clínicas traslacionales han revelado recientemente un amplio espectro de mecanismos de resistencia que se producen bajo los inhibidores selectivos de KRASG12C, incluyendo alteraciones moleculares tanto *on-target* como *off-target*, así como cambios morfológicos que afectan negativamente a la actividad antitumoral de estos fármacos cuando se utilizan como terapias de agente único (6).

Por ello, aunque no hay duda de que el éxito de los inhibidores de KRASG12C demuestra que ya no puede considerarse una enfermedad “intratable”, es preciso seguir trabajando para identificar estrategias terapéuticas que conduzcan a respuestas más profundas y duraderas para los pacientes y que proporcionen una sólida base para investigar diferentes estrategias de combinación, incluida la inhibición de SHP2, SOS1 y los efectores descendentes de KRAS G12C, así como la adición de inmunoterapia o quimioterapia a la terapia dirigida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Me-

- dical Oncology. Clin Transl Oncol 2022. DOI: 10.1007/s12094-022-03046-9
2. Corral de la Fuente E, Olmedo García ME, Gómez Rueda A, Lage Y, Garrido P. Targeting KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer. Front Oncol 2022;11:792635. DOI: 10.3389/fonc.2021.792635
 3. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. N Engl J Med 2021;384(25):2371-81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695
 4. Johnson ML, De Langen J, Waterhouse DM, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with *KRAS* G12C mutation: CodeBreaK 200 phase III study. Ann Oncol 2022;33(Suppl.7):S808-69.
 5. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a *KRAS*G12C Mutation. N Engl J Med 2022;387(2):120-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619
 6. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to *KRAS*G12C Inhibition in Cancer. N Engl J Med 2021;384(25):2382-93. DOI: 10.1056/NEJMoa2105281

Hacia la máxima personalización en CPNM: nueva realidad para los pacientes con inserciones del exón 20 de EGFR

IGNACIO GIL BAZO

Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

El cáncer de pulmón es el tipo de neoplasia con mayor mortalidad asociada. Los tumores no microcíticos de pulmón (CNMP) son los más frecuentes, y dentro de estos, el adenocarcinoma es el subtipo más común. Actualmente en estos pacientes la mejor estrategia terapéutica depende de los biomarcadores predictivos, como la expresión de PD-L1 y el perfil genómico del tumor. Entorno al 15 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado presenta una mutación del gen de *EGFR*. Las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 21 representan el 80 % de todas las mutaciones de *EGFR*. Por el contrario, las inserciones del exón 20 del *EGFR* (EGFRins20) suponen aproximadamente entre el 2 y el 12 % de todas las mutaciones de *EGFR*. Globalmente, las EGFRins20 representan el 0,1-4 % de las alteraciones oncogénicas que pueden encontrarse en el conjunto de todos los pacientes con un CNMP. Existe variabilidad en la incidencia de este tipo de mutaciones en función del método de secuenciación empleado. Recientemente se ha descrito que las técnicas de secuenciación masiva, tanto en sangre como en tejido, podrían llegar a detectar un 50 % de EGFRins20 no identificadas mediante otras técnicas, como la PCR convencional. Mientras que las mutaciones frecuentes de *EGFR* son muy sensibles a los inhibidores de la tirosina quinasa de *EGFR*, las EGFRins20 son resistentes a estos tratamientos. Los dobletes de quimioterapia basada en platino han constituido el tratamiento estándar en primera línea para estos pacientes con enfermedad avanzada.

Del mismo modo es preciso reseñar que los enfermos con tumores con mutaciones en el exón 20 de *EGFR*

presentan un peor pronóstico que los pacientes cuyos tumores tienen mutaciones frecuentes del mismo gen, en gran medida mediado por la falta de un tratamiento dirigido eficaz en los tumores con EGFRins20. En este contexto, el desarrollo de terapias dirigidas en pacientes con CNMP y EGFRins20 ha sido una necesidad terapéutica no cubierta hasta recientemente, en que distintos estudios de fase I/II han evaluado la eficacia y la seguridad de varios fármacos, como poziotinib, mobocertinib y amivantamab, que han mostrado resultados esperanzadores en términos de eficacia. Sin embargo, el perfil de toxicidad para algunos de estos fármacos es poco favorable, con tasas elevadas de efectos adversos de grado 3 o superior (principalmente toxicidad digestiva y cutánea). En la actualidad, tanto mobocertinib como amivantamab cuentan con la aprobación de la FDA, pero solo amivantamab cuenta igualmente con la autorización de la EMA. Existen otras moléculas actualmente en fase de desarrollo clínico, como furmonertinib, CLN-081, DZD9008 o aumolertinib, con datos preliminares de actividad igualmente interesantes.

En esta presentación se expondrán los aspectos más relevantes en lo referente al diagnóstico molecular de esta alteración, las diferencias entre las distintas mutaciones en el exón 20 de *EGFR* y las evidencias en eficacia y en seguridad de los distintos inhibidores selectivos, haciendo hincapié en aquellos que cuentan con la aprobación de la FDA y la EMA, así como en los ensayos clínicos actualmente en desarrollo, tanto en monoterapia como en combinación, frente a las inserciones en el exón 20 de *EGFR* en pacientes con CNMP avanzado.

Cemiplimab en monoterapia en primera línea en NSCLC

JESÚS CORRAL JAIME

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12 % de todas las neoplasias malignas y el 20 % de la mortalidad (1,2).

Aproximadamente el 80 % de los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), fundamentalmente en estadio localmente avanzado o metastásico. En este escenario, la quimioterapia basada en doblete de platino ha sido durante décadas el tratamiento de elección, con una mediana de supervivencia de 10-12 meses y 15 meses en el CNMP de estirpe escamosa y adenocarcinoma, respectivamente, sin alcanzar una cifra superior al 10 % de pacientes vivos a los 5 años en cualquiera de los casos (3-5).

Dos grandes avances han revolucionado el tratamiento del CNMP en los últimos años. Por un lado, la identificación de alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento dirigido, que acontece en el 30 % de los pacientes con CNMP (esencialmente adenocarcinoma), en la que el tratamiento dirigido ha demostrado un claro beneficio en supervivencia frente a la quimioterapia, con menor tasa de toxicidad y mejoría en calidad de vida (6). Por otro, la incorporación de la inmunoterapia en función del desarrollo de los inhibidores de PD-1/PD-L1, actualmente aprobados para su uso en monoterapia (si PD-L1 \geq 50 %) o en asociación con quimioterapia (independientemente de la expresión de PD-L1), en primera línea de la enfermedad localmente avanzada o metastásica, con un beneficio también en supervivencia sin detrimento de la calidad de vida (7).

Cemiplimab, anticuerpo monoclonal frente a PD-L1, se comparó frente a quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento de pacientes con CNMP (ambas histologías) con PD-L1 \geq 50 % en el estudio EMPOWER-Lung 1 (8-10). Demostró un beneficio en sus dos objetivos primarios: supervivencia libre de progresión (SLP)

(8,2 frente a 5,7 meses [HR = 0,54]) y supervivencia global (SG) (NR frente a 14,2 meses [HR = 0,57]). Asimismo, cemiplimab obtuvo mejor tasa de respuesta (39 % frente a 20 %) y duración de esta (16,7 meses frente a 6 meses) frente a quimioterapia como objetivos secundarios claves; todo ello con una menor tasa de toxicidad severa para la inmunoterapia (18,3 % frente al 39,9 %), lo que conlleva un beneficio en la calidad de vida para los pacientes.

Estos resultados han llevado a la indicación de cemiplimab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP localmente avanzado o metastásico con expresión de PD-L1 \geq 50 % y ausencia de expresión de EGFR, ALK o ROS-1.

En la ponencia se repasarán los resultados actualizados de este estudio después de tres años de seguimiento (9) en términos de supervivencia (SLP HR = 0,51 y SG HR = 0,57), tasa y duración de respuesta (46,5 % frente a 21 % y 23,6 frente a 5,9 meses, respectivamente), así como toxicidad (sin aumento de efectos adversos de grado \geq 3 frente a los datos inicialmente publicados). Del mismo modo, se presentará el análisis preliminar de los pacientes que continuaron cemiplimab más allá de la progresión (n = 64) añadiendo quimioterapia basada en doblete de platino, con datos muy interesantes en términos de tasa de respuesta (31,3 %), tasa de control de enfermedad (86 %), SLP (6,6 meses) y SG (15,1 meses) frente a los datos históricos de la quimioterapia en el escenario complejo asistencial del tratamiento de la resistencia adquirida a la inmunoterapia en pacientes altos expresores de PD-L1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.

2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings* 2019;94(8):1623-40.
3. Schiller J, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
4. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543-51.
5. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(23):2895-902.
6. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019;322(8):764-74.
7. Abdelazeem B, Abbas KS, Labieb F, et al. Immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *ASCO* 2022.
8. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397: 592-604.
9. Ozguruglu M, Kilickap S, Sezer A, et al. Three-year survival outcome and continued Cemiplimab beyond progression with the addition of chemotherapy for patients with advanced NSCLC with PD-L1 \geq 50%: the EMPOWER-Lung 1 trial. *ESMO* 2022.
10. Gumus M, Chen C-I, Ivanescu C, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 of \geq 50%: The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer* 2022;129(1):118-29.

Manejo óptimo de los pacientes con CNMP SIII irresecables: ¿podemos hablar de curación?

EDURNE ARRIOLA APERRIBAY

Hospital del Mar. Barcelona

El estadio III en CPNCP es una situación clínica muy heterogénea que engloba escenarios con manejos terapéuticos muy diferentes. La estadificación correcta que incluya un PET/CT y una resonancia cerebral es requerida para la definición de este estadio. La estadificación mediastínica patológica vía EBUS o quirúrgica debe realizarse para la correcta estadificación pretratamiento. Asimismo, la valoración de comorbilidades y función cardiopulmonar para evaluar la operabilidad de los pacientes es fundamental para definir la mejor estrategia. Por último, la valoración de resecabilidad debería realizarse en el contexto de una unidad multidisciplinar que incluya a los especialistas implicados en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes, ya que no existe un consenso absoluto sobre la resecabilidad de los tumores en estadio III y las guías muestran variaciones en su definición.

Una vez definido el paciente como *irresecable el tratamiento*, en nuestro medio va a decidirse en función de la expresión de PD-L1, por lo que es importante obtener una muestra tumoral adecuada para la determinación de este biomarcador. La necesidad de determinación de biomarcadores genómicos en estadio III no está establecida de momento, pero puede dar información de valor sobre los beneficios esperables de algunos tratamientos, como la inmunoterapia o ampliar la posibilidad de identificar pacientes candidatos a ensayos clínicos en esta área de amplio desarrollo clínico.

El tratamiento en pacientes con estadio III irresecable tiene un objetivo de curación, aunque sabemos que el riesgo de recaída de estos pacientes es elevado, con supervivencias clásicas a los 5 años de alrededor de un 15 %.

Desde la publicación del ensayo PACIFIC, el estándar de tratamiento para estos pacientes es la quimiorradioterapia concomitante, seguida de durvalumab de consolidación durante un año. El estudio PACIFIC es un ensayo de fase III que incluyó 713 pacientes con buen PS que, tras tratamiento con quimiorradioterapia concurrente,

y en ausencia de progresión, eran aleatorizados 2:1 antes de 42 días a recibir durvalumab (inhibidor de PD-L1) quincenal a dosis de 10 mg/kg durante un año frente a placebo. Los factores de estratificación fueron la edad, el sexo e historia de tabaquismo. Los *endpoints* primarios del estudio fueron supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

En la actualización del estudio a 5 años de seguimiento, la adición de durvalumab a la quimiorradioterapia en estos pacientes aporta una ganancia en ambos parámetros, con 33,1 % frente al 19 % de pacientes sin progresión a 5 años y 42,9 % frente al 33,4 % de pacientes vivos con durvalumab frente a placebo. Estos datos robustos con seguimiento prolongado han establecido el esquema PACIFIC como estándar en pacientes con CPNCP de estadio III irresecable. Este beneficio además se observa en los distintos subgrupos analizados en el estudio, excepto en pacientes con mutación de EGFR (aunque es un grupo pequeño del estudio). Uno de los análisis *post hoc* realizados para la evaluación del beneficio según PD-L1 negativo (< 1 %) frente a positivo mostró una ausencia de beneficio para los PD-L1 negativos. Es importante señalar que este análisis no estaba preespecificado y que el 39 % de los pacientes tenían un PD-L1 desconocido. Debido a estos datos, la aprobación en nuestro país está supeditada a la positividad de PD-L1.

A pesar de estos buenos resultados, existen situaciones clínicas en las que los pacientes pueden tener características clínicas, por ejemplo, mala función respiratoria que impide la radioterapia, comorbilidades que impiden la quimioterapia o PS:2 en los que el esquema PACIFIC no está indicado o puede ser difícil de implementar. En esta línea existen ensayos en marcha que evalúan, por ejemplo, el papel de la consolidación con durvalumab en pacientes con PS: 2 o quimiorradioterapia secuencial o pacientes que realizan tratamiento con radioterapia exclusiva (sin quimioterapia). Otras aproxi-

maciones para incrementar la tasa de curaciones están evaluando la posibilidad de intensificar el tratamiento mediante la adición de la inmunoterapia a la combinación de quimiorradioterapia y la combinación de la inmunoterapia de consolidación con otros fármacos inmunomoduladores.

Una controversia que se ha generado más recientemente es la posibilidad de la conversión de los pacientes irresecables en resecables mediante intensificación del tratamiento neoadyuvante tras los buenos resultados de las combinaciones de quimioinmunoterapia en este escenario clínico. Es importante reseñar que dichos datos provienen de pacientes considerados resecables preinducción y no son aplicables a los pacientes tratados con esquema PACIFIC. Sin embargo, los datos que emerjan en el futuro definirán si esta posibilidad es una opción también para estos pacientes inicialmente irresecables.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 2017;377:1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
2. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1670-80.
3. Spigel DR, Faivre-Finn C, Elaine Gray J, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):8511-8511. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511
4. Melillo G, Chand V, Yovine A, et al. Curative-Intent Treatment with Durvalumab in Early-Stage Cancers. *Adv Ther* 2021;38(6):2759-78. DOI: 10.1007/s12325-021-01675-0
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA. Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16(6):1030-41. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.1628

Largas supervivencias en CPNMm en poblaciones PAN negativas

JOSÉ MANUEL TRIGO PÉREZ

Servicio de Oncología Médica. HC Marbella International Hospital. Marbella, Málaga

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

The phase III KEYNOTE-024 study has established the role for pembrolizumab as first-line treatment in patients with untreated, advanced NSCLC (Table I) and tumor characterised by PD-L1 expression $\geq 50\%$ (1), in absence of *EGFR* mutation or *ALK* translocations. All efficacy measures favoured pembrolizumab, including objective response rate (ORR 45% versus 28%), progression-free survival (PFS, HR 0.5, 95% CI, 0.37-0.68, $p < 0.001$) and overall survival (OS, HR 0.6, 95% CI, 0.41-0.89, $p = 0.005$). Continued follow-up has further emphasised the effectiveness of pembrolizumab, with median OS (mOS) doubled in those who received pembrolizumab compared with ChT (30 versus 14 months).

In PD-L1 non-selected patients, several studies have demonstrated an increase in overall survival when adding immunotherapy to standard platinum-doublet chemotherapy, however, none of these studies has been designed for patients with PD-L1 expression less than 1%.

Results of the phase III trials KEYNOTE-189, IMpower150, IMpower132 and IMpower130 have brought new options for the therapeutic choices in first line of non-squamous NSCLC; trials KEYNOTE-407 and IMpower131 for patients with squamous NSCLC; and trials CheckMate-227, CheckMate 9LA, POSEIDON y EMPOWER-Lung 3 in all histologies.

In KEYNOTE-189, patients with metastatic non-squamous NSCLC, PS 001, without sensitising *EGFR* or *ALK* mutations, were randomised to receive pemetrexed and cisplatin or carboplatin plus either 200 mg

of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy (2). The mOS in the pembrolizumab/ChT arm was 22.0 months (95% CI, 19.5-25.2) versus 10.6 months (95% CI, 8.7-13.6) in the ChT arm (HR 0.60, 95% CI, 0.50-0.72, $p < 0.00001$). The OS benefit of pembrolizumab/ChT was observed in all PD-L1 tumor subgroups, including PD-L1 $< 1\%$ 9.6 vs 5.3 months (HR 0.55, 0.39-0.76). Based on the results from KEYNOTE-189, pembrolizumab in combination with pemetrexed and a platinum-based ChT should be considered a standard option in metastatic non-squamous NSCLC, including those with PD-L1 negative tumors (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4).

In IMpower150, the addition of atezolizumab to bevacizumab plus ChT significantly improved PFS and OS among patients with metastatic non-squamous NSCLC, regardless of PD-L1 expression (3). In this patient group, survival was longer in the atezolizumab/bevacizumab/ChT arm compared with bevacizumab/ChT (mOS 19.8 versus 14.9 months; HR 0.70, 95% CI, 0.63-0.93; $p = 0.02$). The OS benefit of atezolizumab/bevacizumab/ChT was observed in all PD-L1 tumor subgroups, including PD-L1 $< 1\%$ 17.1 vs 14.1 months (HR 0.82, 0.62-1.08). Results from IMpower150 place the combination of atezolizumab and bevacizumab with carboplatin and paclitaxel as a therapeutic option in patients with PS 0-1 with metastatic non-squamous NSCLC, in absence of contraindications to use of immunotherapy [I, A]. Of note, this is the only trial to date also including patients with *EGFR* or *ALK* genetic alterations and demonstrating a stringent OS benefit (PFS HR 0.59, 95% CI, 0.37-0.94; OS HR 0.54, 95% CI, 0.29-1.03).

KEYNOTE-407 is a randomised, placebo-controlled study of patients with metastatic squamous NSCLC (4). Patients were randomised 1:1 to receive carboplatin and

paclitaxel every 3 weeks or nab-P weekly plus pembrolizumab or placebo for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for a total of 35 treatments. The combination of ChT plus pembrolizumab was associated with improved ORR (58.4 % versus 35.0 %, $p = 0.0004$) and improved OS (HR 0.71, mOS 17.2 versus 11.6 months, $p = 0.0008$). The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata, including TPS < 1 % 13.1 vs 10.7 months, HR 0.83 (0.61-1.13). Results from KEYNOTE-407 place the combination of pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-P as a standard choice in patients with metastatic squamous NSCLC, including patients with PD-L1 negative tumors (I, A; MCBS v1.1 score: 4).

The phase III trial CheckMate 227, evaluated nivolumab plus ipilimumab versus ChT in first-line NSCLC (5). Patients with newly diagnosed advanced NSCLC were randomised based on PD-L1 expression. Those who had PD-L1 TPS ≥ 1 % received nivolumab/ipilimumab, nivolumab monotherapy or ChT; and those with a PD-L1 TPS < 1 % received nivolumab/ipilimumab, nivolumab/ChT or ChT. Nivolumab plus ipilimumab was associated with improved OS (17.1 vs 13.9 months HR 0.73 [0.64-0.84]). The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata,

including TPS < 1 % 17.4 vs 12.2 months, HR 0.65 (0.52-0.81). A similar benefit was seen in both squamous and non-squamous histologies (squamous HR 0.63; non-squamous HR 0.55).

The phase III study CheckMate 9LA randomized patients with squamous and non-squamous histologies to nivolumab (360 mg intravenously every 3 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg intravenously every 6 weeks) combined with histology-based, platinum doublet chemotherapy (intravenously every 3 weeks for two cycles; experimental group), or chemotherapy alone (every 3 weeks for four cycles; control group) [6]. Overall survival in all randomly assigned patients was significantly longer in the experimental group than in the control group (median 15.8 months vs 11.0 months, HR 0.73 (0.62-0.87)). The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata, including TPS < 1 % 17.7 vs 9.8 months, HR 0.67 (0.51-0.88).

The open-label, phase III POSEIDON study evaluated tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy and durvalumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in first line squamous and non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR/ALK wild-type (7). PFS (HR, 0.72; 95 % CI, 0.60

TABLE I.
LONG-TERM DATA IN ADVANCED NSCLC

		<i>Poseidon</i> (ITT, 4Y follow up)	<i>CM9LA</i> (ITT, 3Y follow up)	<i>CM227</i> (PD-L1 ≥ 1 %, 5Y follow up)	<i>KN189 (NSq)</i> (5Y follow up)	<i>KN407 (Sq)</i> (5Y follow up)
<i>ICI</i>		<i>Durva + Trama</i>	<i>Nivo + lpi</i>	<i>Nico + lpi</i>	<i>Pembro</i>	<i>Pembro</i>
PFS	PFS HR (95 % CI)	0.72 (0.60-0.86)*	0.70 (0.59-0.83)	0.79 (0.67-0.94)	0.50 (0.42-0.60)	0.62 (0.52-0.74)
	PFS median	6.2 vs 4.8*	6.4 vs 5.3	5.1 vs 5.6	9.0 vs 4.9	8.0 vs 5.1
	PFS-12 (%)	26.6 vs 13.1*	32 vs 19	19.0 vs 5.0 ^{PFS-36}	38.8 vs 16.8	36.3 vs 19.2
OS	OS HR (95 % CI)	0.75 (0.631-0.882) ^{##}	0.74 (0.62-0.87)	0.77 (0.66-0.91)	0.60 (0.50-0.72)	0.71 (0.59-0.85)
	OS median (m)	14.0 vs 11.7 ^{##}	15.8 vs 11.0	17.0 vs 14.9	22.0 vs 10.6	17.2 vs 11.6
	OS-12 m (%)	54.8 vs 49.1 ^{##}	63 vs 47	63 vs 56	69.8 vs 48	64.7 vs 49.6
	OS-24 m (%)	32.9 vs 22.0 ^{##}	38 vs 26	40 vs 33	45.7 vs 27.3	36.0 vs 30.8
	OS-36 m (%)	25.0 vs 13.6 ^{##}	27 vs 19	33 vs 22	31.3 vs 17.4	29.9 vs 18.6
	OS-48 m (%)	20.7 vs 8.3 ^{##}	-	28 vs 18	23.6 vs 13.8	21.9 vs 12.3
	OS-60 m (5)	-	-	24 vs 14	19.4 vs 11.3	18.4 vs 9.7
	Confirmed ORR (%)	38.8 vs 24.4*	38 vs 25.4	71.0 vs 27.0	48.3 vs 19.9	62.2 vs 38.8
	Mediana DoR (m)	9.5 vs 5.1*	12.4 vs 5.6	NR vs 12.4	12.7 vs 7.1	9.0 vs 4.9
	OS by PD-L1	<1 % HR (95 % CI)	0.77 (0.58-1.00)	0.67 (0.51-0.88)	0.65 (0.52-0.81)	0.55 (0.39-0.76)
≥ 1 % HR (95 % CI)		0.76 (0.91-0.95)	0.74 (0.60-0.93)	0.77 (0.66-0.91)	0.63 (0.48-0.81)	0.68 (0.53-0.87)
≥ 50 % HR (95 % CI)		0.65	0.75 (0.53-1.07)	0.66 (0.52-0.84)	0.68 (0.49-0.96)	0.68 (0.47-0.97)

to 0.86; median, 6.2 v 4.8 months) and OS (HR, 0.77; 95 % CI, 0.65 to 0.92; P5 .0030; median, 14.0 v 11.7 months; 24-month OS, 32.9 % v 22.1 %) were significantly improved with T + D + CT versus CT. The benefit in OS was seen across PD-L1 expression strata, including TPS < 1 %, HR 0.77 (0.58-1.00).

EMPOWER-Lung 3 randomized cemiplimab plus platinum-doublet vs chemotherapy alone as first-line treatment for NSCLC, irrespective of PD-L1 expression or histology [8]. The trial was stopped early per recommendation of the independent data monitoring committee, based on meeting preset OS efficacy criteria: median OS was 21.9 months (95 % CI, 15.5-not evaluable) with cemiplimab plus chemotherapy versus 13.0 months (95 % CI, 11.9-16.1) with placebo plus chemotherapy (hazard ratio (HR) = 0.71; 95 % CI, 0.53-0.93; $p = 0.014$). In the exploratory subgroup analysis by PD-L1 expression, no benefit was observed in the PD-L1 negative subgroup, HR 1.01 (0.63-1.60), however long-term follow-up of this trial is awaiting.

Overall, the results from the KEYNOTE-189, IMpower150, KEYNOTE-407, CheckMate 227, Checkmate 9LA, POSEIDON and EMPOWER-Lung 3 trials suggest that introducing immunotherapy is the standard approach for most patients with newly diagnosed NSCLC, including those with PD-L1 negative tumors.

REFERENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301.
4. Paz-Ares LG, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
5. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-31.
6. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211.
7. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 2022.
8. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28(11):2374-80.

Inmunoterapia desde estadios avanzados a tempranos para beneficiar a más pacientes

ERNEST NADAL ALFORJA

Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

La incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje de múltiples tumores sólidos, como el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En el CPNM avanzado que no alberga alteraciones genómicas tratables o *driver* negativo, el tratamiento de primera línea consiste en inmunoterapia sola o combinada con quimioterapia (1). Los regímenes de tratamiento basados en inmunoterapia han conseguido aumentar la fracción de pacientes que pueden alcanzar una supervivencia prolongada.

El ensayo PACIFIC fue la prueba de concepto de que la inmunoterapia dirigida contra la sinapsis PD1/PD-L1 es eficaz en el contexto de la enfermedad potencialmente curable (2). Tras este estudio, se diseñaron otros ensayos clínicos que han demostrado un beneficio asociado a la inmunoterapia administrada antes o después de la cirugía en pacientes con CPNM

resecable. Se postula que la inmunoterapia podría ser más eficaz en contexto de enfermedad precoz, ya que a medida que el cáncer de pulmón progresa y alcanza mayor carga tumoral tiene mayor capacidad para evadir el sistema inmune (Fig. 1). El perfil de infiltración inmune está dominado por células T CD8 memoria en el estadio I y II, mientras que en estadios III-IV hay un enriquecimiento de células T reguladoras y mieloides supresoras (MDSC) (3).

La prueba de concepto de la inmunoterapia neoadyuvante se estableció en el ensayo fase II CheckMate-159, en el que con dos dosis de nivolumab antes de la cirugía se alcanzó una tasa de respuesta mayor patológica del 45 % (4). Posteriormente otros ensayos clínicos de fase II han confirmado la eficacia de la inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia en el contexto preoperatorio (Tabla I).

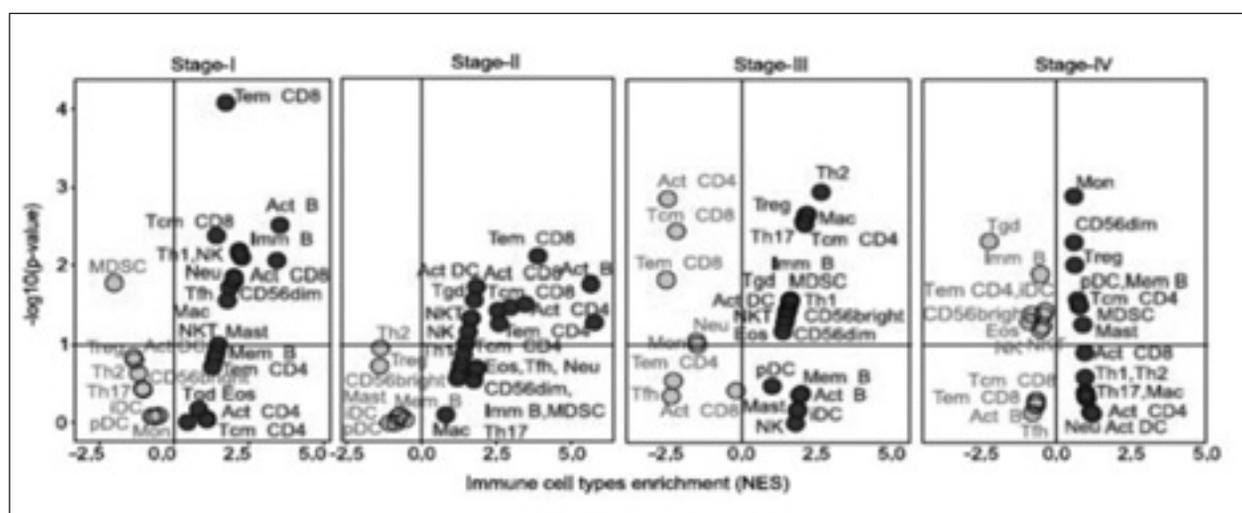


Fig. 1. Patrón de infiltración inmune en CPNM de acuerdo con el estadio tumoral (extraída de Charoentong, et al.) (3).

TABLA I.
ENSAYOS DE FASE II DE INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CPNM (ADAPTADO DE PROVENCIO, ET AL (5))

Study	Registry No.	Stage	No. of Patients	Resected Patients	Experimental Arm	Control Arm	Primary Endpoint	MPR	pCR	OS
SKCCC-JHU Forde et al	NCT02259621	IB, II, IIIA	22	20	Nivo, 2 cycles Q2W	None	Safety	9 (45 %)	3 (13 %)	—
LCMC3 Kwiatkowski et al	NCT02927301	IB-IIIb (T3N2)	181	159	Atezolizumab, 2 cycles Q3W	None	MPR	30 (21 %)	10 (7 %)	
NEOSTAR Cascone et al	NCT03158129	I-IIIa (single N2)	88: Nivo: 23 Nivo + Ipi: 21	39	Nivo, 3 cycles Q2W or Nivo 3 + Ipi 1	None	MPR	11: Nivo: 5 (22 %) Nivo + Ipi: 8 (38 %)	8: 2 (9 %) 6 (29 %)	
IONESCO Wislez et al	NCT03030131	IB, II, IIIA (non-N2)	50/81	46	Durva 3 cycles Q2W	None	Surgical resection R0	8 (18.6 %)	3 (7 %)	89.1 %
COLUMBIA UNIVERSITY Shu et al	NCT02716038	Ib-IIIa	30	29	Atezolizumab + cCT, 4 cycles - SoC (adj)	None	MPR	17 (57 %)	10 (33 %)	—
NADIM Provencio et al	NCT03081689	IIIa (N2)	46	41	Nivo + cCT, 3 cycles Q-W - Nivo (adj) 1 y	None	24 mo PFS	34 (83 %)	26 (63 %)	97.8 %
SAKK 16/14 Rothschild et al	NCT02572843	IIIa (N2)	67	55	Durva + cCT - Durva (adj)	None	EFS at 1 y	33 (60 %)	10 (18 %)	—

Entre estos estudios destacamos el ensayo de fase II NADIM, que fue el primero que demostró la eficacia de la quimioinmunoterapia neoadyuvante (6). En una población de pacientes con CPNM de estadio IIIA resecable, tres ciclos de carboplatino, taxol y nivolumab alcanzaron una tasa de respuesta mayor y completa patológica del 83 % y del 63 %, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a 3 y 4 años fue del 69,6% y del 81,9%, respectivamente, en la población por intención de tratar. Posteriormente, dos estudios aleatorizados (NADIM-II y CheckMate-816) han demostrado la superioridad de la quimioinmunoterapia respecto a la quimioterapia neoadyuvante con un perfil de seguridad favorable. En el ensayo de fase III CheckMate-816 se incluyeron pacientes con CPNM resecable de estadio IB (≥ 4 cm)-IIIA EGFR y ALK negativos y la quimioinmunoterapia se asoció a una mayor tasa de cirugía radical (83 % frente al 75 %) y una tasa de respuesta completa patológica más elevada (24 % frente al 2 %, p = 0,0001), independientemente de la expresión de PD-L1 y de la carga mutacional. Los pacientes que recibieron la combinación de quimioinmunoterapia alcanzaron una mediana de supervivencia libre de evento más prolongada (31,6 frente a 20,8 meses, HR = 0,63, IC 95 %, 0,43-0,91, p = 0,005) (8). Los datos de SG de este estudio aún están inmaduros. El tratamiento de quimioinmunoterapia neoadyuvante está pendiente de aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Existen

múltiples estudios de fase III aleatorizados en marcha o que han completado el reclutamiento que han evaluado el papel de la quimioinmunoterapia neoadyuvante (5).

La otra estrategia terapéutica que ha demostrado tener un impacto en el contexto de enfermedad resecable es la adyuvancia con inmunoterapia (Fig. 2). El IMpower010 es el primer ensayo de fase III aleatorizado que ha demostrado el beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la inmunoterapia adyuvante con atezolizumab administrado durante un año en pacientes operados de un CPNM estadio IB (≥ 4 cm)-IIIA tras completar la quimioterapia adyuvante basada en platino (9). Este beneficio se ha observado en pacientes con estadio II-IIIa con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (HR = 0,66, IC 95 %, 0,50-0,88, p = 0,004) y es todavía mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 50 % (HR = 0,43, IC 95 %, 0,27-0,68). La adyuvancia con atezolizumab ha sido aprobada por la EMA para este subgrupo de pacientes con CPNM resecado EGFR/ALK negativo que completen la quimioterapia adyuvante con alta expresión de PD-L1. El estudio PEARLS es otro ensayo clínico de fase III aleatorizado que ha presentado resultados positivos sobre la inmunoterapia adyuvante con pembrolizumab en pacientes operados de un CPNM de estadio IB (≥ 4 cm)-IIIA en el que no todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante (10). El tratamiento con pembrolizumab adyuvante demostró un beneficio en SLE en la población por intención de tratar (HR = 0,76, IC 95 %, 0,63-0,91, p = 0,0014).

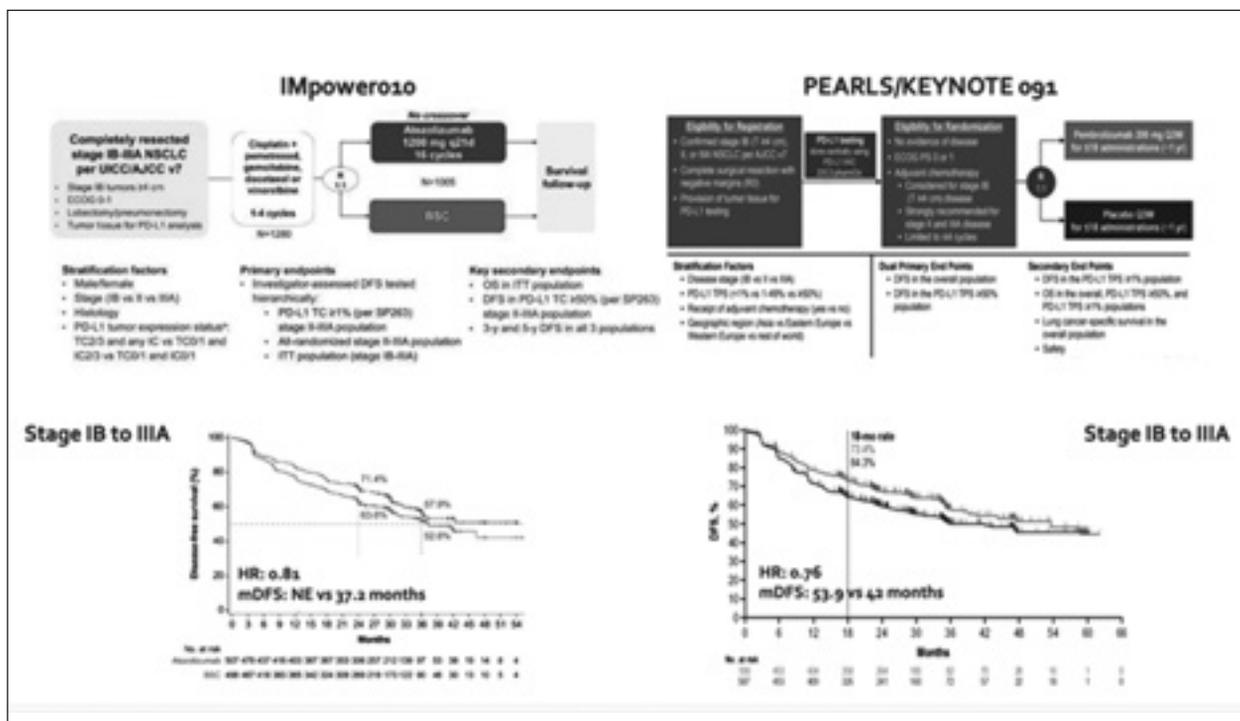


Fig. 2. Ensayos de fase III aleatorizados de inmunoterapia adyuvante en CPNM de estadio IB-IIIa operado.

Sin embargo, en este estudio la SLE no se correlacionó con la expresión de PD-L1. Existen otros estudios de fase III aleatorizados que han completado reclutamiento y están pendientes de presentar resultados (BR.31, AN-VIL y ACCIO) (11).

Estos estudios demuestran que la inmunoterapia basada en inhibidores de la sinapsis PD1/PD-L1 puede beneficiar a un número creciente de pacientes con CPNM con estadios más precoces. Aunque la mayoría de los estudios cuentan con un seguimiento limitado para poder determinar el impacto en SG, la mejora en la SLE es clínicamente relevante y justifica un cambio de paradigma en la enfermedad precoz. Quedan muchas cuestiones abiertas, como establecer la duración óptima del tratamiento adyuvante o la necesidad de realizar adyuvancia en pacientes que reciban quimioinmunoterapia preoperatoria, cómo evitar o minimizar la yatrogenia asociada a la inmunoterapia o cómo integrar el estudio molecular en la toma de decisiones en el contexto del CPNM estadio precoz.

Con base en esta nueva evidencia científica es inevitable preguntarse cuál es el abordaje más apropiado en la enfermedad reseccable: ¿la neoadyuvancia o la adyuvancia? No disponemos de ensayos clínicos que comparen directamente estas dos estrategias terapéuticas, pero en modelos murinos se ha observado superioridad de la inmunoterapia neoadyuvante respecto a la adyuvante. Por otra parte, el abordaje neoadyuvante puede suponer algunas ventajas: mayor carga antigénica por la presencia del tumor primario, integridad del sistema de drenaje linfático, que puede facilitar la presentación antigénica y la activación de linfocitos *naïve*, sistema inmune más robusto porque el proceso de reparación posquirúrgico tiene un efecto inmunosupresor, oportunidad para evaluar el efecto del tratamiento en la pieza quirúrgica y mayor rapidez para demostrar beneficio en objetivos indirectos, como la tasa de respuesta patológica (12).

Sin embargo, ninguna de las dos opciones está disponible en nuestro entorno sanitario en este momento y deberíamos considerar cualquiera de las dos estrategias como un nuevo estándar de tratamiento en los pacientes con CPNM reseccable. No debemos olvidar que el plan de tratamiento debería definirse siempre en el marco de un comité multidisciplinar que evalúe la reseccabilidad, la operabilidad y la comorbilidad del paciente,

así como sus preferencias. El perfil de expresión de PD-L1 también condicionará la toma de decisiones y esperamos que en un futuro cercano otros marcadores, como la presencia de ADN circulante o el perfil inmune de los tumores, pueda sernos útil a la hora de decidir el mejor tratamiento para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh N, Temin S, Baker Jr S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol* 2022;28:3323-43.
2. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;(40)12:1301-11.
3. Charoentong P, Finotello F, Angelova M, et al. Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade. *Cell Reports* 2017;18(1):248-62.
4. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86.
5. Provencio M, Calvo V, Romero A, et al. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2022;42:711-28.
6. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2020;21(11):1413-22.
7. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol* 2022;40(25):2924-33.
8. Forde et al. *New England Journal of Medicine* 2022; 386, 1973-1985.
9. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1344-57.
10. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1274-86.
11. Passaro A, Attili I, de Marinis F. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Immunotherapy in Early-Stage Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(25):2871-7.
12. Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):86.

Un nuevo amanecer en la tercera línea del cáncer colorrectal metastásico

FERNANDO RIVERA HERRERO, YOLANDA BLANCO MESONERO, MATILDE SALCEDO LAMBEA

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

En las últimas décadas hemos asistido a una progresiva mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), que actualmente se sitúa por encima de los tres años. En dicha mejoría ha jugado un papel esencial la incorporación de sucesivas líneas de tratamiento, que han permitido ir añadiendo sucesivos periodos de control de la enfermedad, con prolongación de la supervivencia. Si además dichos tratamientos eran bien tolerados, se mantenía la calidad de vida, lo que es un objetivo fundamental cuando la curación ya no es posible, como sucede en las terceras líneas o posteriores del CCRm.

El porcentaje de pacientes con CCRm que pueden recibir otros tratamientos tras la progresión va disminuyendo según avanzan las líneas, hasta situarse en alrededor del 30 % en la tercera línea, según algunos estudios. Es esencial intentar mantener el estado general del paciente durante el tratamiento y detectar a tiempo la progresión para no comprometer la posibilidad de intentar líneas posteriores.

Venimos considerando tercera línea o posteriores en CCRm cuando los pacientes han progresado o son intolerantes a tratamientos previos que incluyen fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán, antiangiogénicos y si RAS no mutado, también monoclonales anti-EGFR. Hasta hace unos meses disponíamos de tres grandes opciones en este contexto:

1. El regorafenib, con base en los estudios de fase III CORRECT (1) y CONCUR (2) (Asia). En ambos se demostró un aumento significativo en la supervivencia y en la SLP. La tasa de respuestas objetivas en ambos estudios fue baja y la toxicidad era importante, sobre todo una astenia, que mermaba la calidad de vida de los pacientes.
2. La trifluridina-tipiracilo, con base en los estudios de fase III RECURSE (3) y TERRA (4) (Asia). En ambos se prolongó de forma significativa la super-

vivencia y la SLP. De nuevo la tasa de respuestas fue baja, pero en este caso el tratamiento era bien tolerado por los pacientes y se mantenía la calidad de vida. En un análisis de subgrupos post hoc del estudio RECURSE (5) se identificaron tres grupos pronósticos con base en el periodo desde el diagnóstico, el número de localizaciones metastásicas y la presencia de metástasis hepáticas. Además, se vio un mayor beneficio con trifluridina-tipiracilo en los subgrupos de mejor pronóstico. Con trifluridina-tipiracilo se han comunicado datos de vida real (6) que replican los resultados de los estudios de fase III pivotales.

3. En subgrupos de pacientes con algún tratamiento específico, como los MSI/MMRD (inmunoterapia), BRAF mut (monoclonales anti BRAF+ antiEGFR), Her 2 + (antiHer-2) o fusiones (NTRK, Alk, Ros1 y RET) pueden intentarse estos tratamientos específicos si no los han recibido antes. Otras posibles opciones son la reintroducción del oxaliplatino o el rechallenge de monoclonales anti-EGFR (si no mut de resistencia en biopsia líquida) (7), pero no disponemos de resultados de estudios de fase III con resultados positivos que las avalen.

No existen resultados de estudios de fase III que hayan comparado estas distintas opciones entre sí o que establezcan cuál pueda ser la mejor forma de secuenciarlos. Sí que disponemos de estudios retrospectivos y de análisis de datos de vida real que sugieren que posiblemente la mejor opción sea usar trifluridina-tipiracilo en tercera línea, dejando las otras opciones para líneas posteriores (8,9). Asimismo, en estudios que han explorado las opciones preferidas (SCOPE) (10) o más usadas en vida real por los oncólogos (PROMETCO) (11), la opción preferida (por dos tercios de los oncólogos) o más usada (en dos tercios de los pacientes) en tercera línea de CCRm es la trifluridina-tipiracilo.

Otra opción reciente para pacientes con CCRm refractario es el fruquintinib. El estudio de fase III FRES-CO 2 (12) ha comunicado recientemente un aumento significativo en la supervivencia y en la SLP con fruquintinib frente a placebo en pacientes con CCRm refractario, pero es importante destacar que en este estudio era criterio de inclusión haber recibido previamente trifluridina-tipiracilo o regorafenib, por lo que este fármaco realmente de momento se posiciona en cuarta línea o posteriores, no en la tercera.

El avance más importante producido recientemente en la tercera línea del CCRm es la comunicación en ASCO-GI 2023 de los resultados positivos del fase III SUNLIGHT. En este estudio (13) se aleatorizaron 490 pacientes refractarios o intolerantes a fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán, antiangiogénicos y, si RAS wt, también a monoclonales anti-EGFR, a ser tratados con trifluridina-tipiracilo sola o combinada con bevacizumab. El objetivo principal era la supervivencia global y se ha comunicado una prolongación estadísticamente significativa en dicho objetivo (14). Estos resultados sugieren que en tercera línea de CCRm, si no existe contraindicación, la combinación de trifluridina-tipiracilo con bevacizumab puede ser la opción más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013;381(9863):303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619-29.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
- Kim TW, Shen L, Xu JM, et al. TERRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.6):VI153.
- Taberero J, Argiles G, Sobrero AF, et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *ESMO Open* 2020;5:e000752. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000752
- García Alfonso P, Muñoz A, Jiménez-Castro J, et al. Early Clinical Experience with Trifluridine/Tipiracil for Refractory mCRC: The ROS Study. *Cancers* 2021;13(18):4514. DOI: 10.3390/cancers13184514
- Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 2022;28:1612-8. DOI: 10.1038/s41591-022-01886-0
- Nakashima M, Takeuchi M, Kawakami K. Effectiveness and Safety of Regorafenib vs. Trifluridine/Tipiracil in Unresectable Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(4):e208-25. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.05.003
- Coutzac C, Trouilloud I, Artru P, Henriques J, Masson T, Doat S, et al. Sequential treatment with trifluridine/tipiracil and regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer patients: An AGEO prospective "real-world study." *Clinical Colorectal Cancer* 2020;21(2):13-40. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.12.003
- Prager G, Köhne C-H, O'Connor JM, Rivera F, Santini D, Wasan H, et al. The Screening and COnsensus Based on Practices and Evidence (SCOPE) Program-Results of a Survey on Daily Practice Patterns for Patients with mCRC. *Curr Oncol* 2021;28(3):2097-106. DOI: 10.3390/curroncol28030194
- Bachet J-B, Pinto C, Bodoky G, et al. Baseline treatment patterns of the first 277 patients in PROMETCO: A real-world, prospective, longitudinal cohort study on the continuum of care in metastatic colorectal cancer (mCRC). Poster presented at ASCO GI 2022. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.4):55-55.
- Dasari NA, Lonardi S, García-Carbonero R, et al. FRESKO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl.7):S808-69. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089
- Taberero J, Taieb J, Prager GW, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncology* 2021;17(16):1977-85.
- Businesswire. Drug Combination Meets Survival Endpoint in Phase III Pivotal Trial Involving Participants With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20220912005432/en/>

Tratamiento de primera línea en CCR metastásico MSI-H/dMMR

RUTH VERA GARCÍA

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad con una gran heterogeneidad desde el punto de vista molecular. Un subgrupo molecular bien definido es el que presenta tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR), y que representa alrededor del 4-5% de los pacientes con CCR metastásico. Estos tumores son hipermutados y presentan una elevada infiltración linfocitaria, lo que postuló que fuesen posibles candidatos a tratamiento con inmunoterapia, lo que abre una gran oportunidad terapéutica para este perfil de pacientes. Siguiendo este razonamiento, diversos fármacos inmunoterápicos han sido evaluados para CCRm MSI-H.

Pembrolizumab se ha evaluado en estudios como el KEYNOTE 164 y KEYNOTE 177. El estudio KN-164 evaluó el pembrolizumab en pacientes con CCRm y MSI-H pretratados con quimioterapia. La tasa de respuestas reportadas para dicho estudio fue del 33 % y la mediana de supervivencia global fue de 31 meses (1).

El estudio que ha llevado a la aprobación de este fármaco en primera línea ha sido el ensayo KEYNOTE 177. Es un ensayo de fase III, multicéntrico, internacional y aleatorizado. Se incluyeron 307 pacientes diagnosticados CCRm MSI-H, previamente no tratados, ECOG 0-1 y con enfermedad medible. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab cada tres semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 35 ciclos frente a quimioterapia a criterio del investigador. Los pacientes aleatorizados al brazo control tenían la opción de recibir pembrolizumab a la progresión. El estudio tenía como objetivos principales la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (OS). El 68 % de los pacientes presentaba un tumor del lado derecho y el 25 %, mutaciones en BRAF (2).

En los primeros datos comunicados con una mediana de seguimiento de 32 meses se encontró un beneficio en SLP a favor del pembrolizumab (16,5 meses [IC95 %, 5,4-38,1] frente a 8,2 meses [6,1-10,2]) (HR 0,59, IC 95 %, 0,45-0,79) (Fig. 1).

Otros datos de eficacia a destacar son el aumento de la tasa de respuesta (43 % frente al 33 %) a favor de pembrolizumab. La tasa de duración de respuesta a 2 años (2yDOR), que representa una respuesta duradera al tratamiento, aumenta más del doble con el uso de inmunoterapia respecto a quimioterapia (83 % frente al 35 %).

Por lo que respecta a efectos adversos, se comportó como un tratamiento más seguro. Los efectos adversos de grado 3 o superior relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en la rama de quimioterapia (22 % frente al 66 %).

Pembrolizumab supone un incremento de más del doble en la mSLP respecto a quimioterapia en todos los subgrupos preespecificados. En cuanto al otro objetivo principal del estudio, la supervivencia global, vemos que no se llega a cumplir la significación estadística preestablecida, aunque para la valoración de los datos de supervivencia global debemos tener en cuenta que el 60 % de los pacientes en la rama de quimioterapia recibió pembrolizumab tras la progresión.

El tratamiento con pembrolizumab como primera línea de CCRm MSI-H se asocia a una mayor tasa de respuestas completas patológicas (11,1 % frente al 3,9 %). Sin embargo, publicaciones recientes sugieren que la tasa de respuesta completa está infraestimada por las pruebas de imagen convencionales, puesto que la resección de lesiones residuales tras tratamiento con inmunoterapia alberga frecuentemente una ausencia de celularidad tumoral viable (pCR) (3). Además, el uso de pembrolizumab ha demostrado mejorar de forma clínicamente significativa la calidad de vida (QoL) en estos pacientes en comparación con la quimioterapia (4).

No obstante, más pacientes en la rama de pembrolizumab presentan progresión de enfermedad como mejor respuesta alcanzada en comparación con la rama de quimioterapia (29,4 % frente al 12,3%). Esto nos lleva a pensar que un grupo aún no bien definido de pacientes con CCRm y MSI-H no responde al tratamiento con inmunoterapia en monoterapia. Teniendo en cuenta el análisis de subgrupos, los pacientes con mutaciones en RAS podrían ser un subgrupo de pacientes que no obtuvieran beneficio de la inmunoterapia, aunque lamentablemente el estado mutacional de RAS/BRAF no se determinó en casi el 30 % de los pacientes, y además, hablamos de un número pequeño de pacientes (5).

Estudios previos sugieren que el TMB-H (*Tumor Mutational Burden*) podría servir como biomarcador predictivo para inmunoterapia en CCRm y MSI-H (6).

El tratamiento con pembrolizumab se ha incorporado como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm y MSI-H en la reciente actualización de las guías de ESMO (7). En nuestro país disponemos de su financiación desde diciembre de 2022 para esta indicación.

Además de pembrolizumab, también nivolumab ± ipilimumab se han evaluado en CCRm MSI-H. Nivolumab (anti-PD-1), asociado o no a ipilimumab (anti-CTLA-4), se ha estudiado en el ensayo CheckMate-142, estudio de fase II, multicohorte no aleatorizado en pacientes con tumores con MSI-H. El objetivo principal

del estudio era la tasa de respuestas por criterios RECIST 1.1 (Fig. 2).

- En el grupo de pacientes previamente tratados, 119 pacientes recibieron la combinación de nivolumab + ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 50,9 meses, la tasa de respuestas se incrementó del 55 % a los 13,4 meses al 65 % a los 50,9 meses, y la tasa de respuesta patológica, del 3 % al 13 %. La mediana de SLP y SG no se ha alcanzado con este seguimiento. Efectos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se observaron en el 32 % de los pacientes (8).
- Como régimen de primera línea la combinación de nivolumab e ipilimumab a dosis bajas consiguió una tasa de respuesta objetiva del 64 %, con una tasa de respuesta completa del 9 % y una tasa de control de la enfermedad del 84 % (9). Cabe destacar que la tasa de respuesta a la inmunoterapia en CCRm no se ha visto influida por la expresión de PD-L1 ni por el estado mutacional de *BRAF*.

Actualmente están en marcha estudios, como el fase III CA209-8HW, que evalúa tanto la monoterapia con nivolumab como la combinación con nivolumab e ipilimumab frente a tratamiento sistémico convencional (ClinicalTrials.gov, identificador NCT04008030), o el NRG-GI004/SWOG-1610, en el que se explora la administración de atezolizumab frente a la combinación con FOLFOX-BV con o sin atezo.

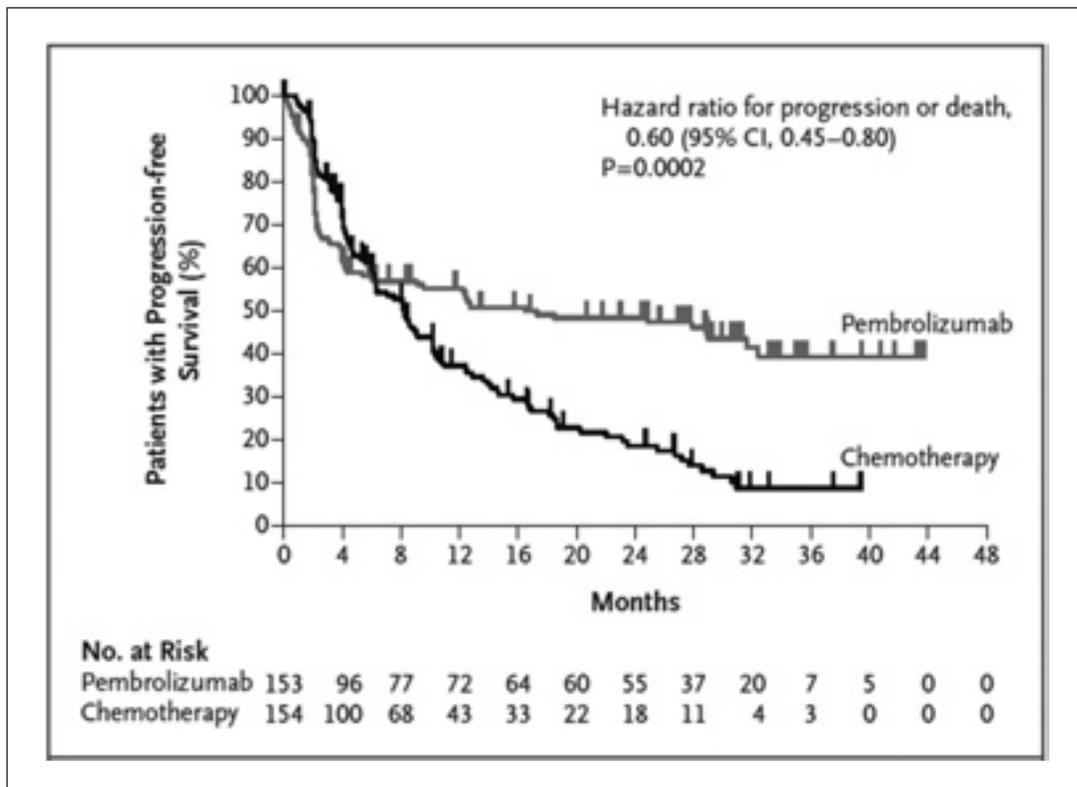


Fig. 1.

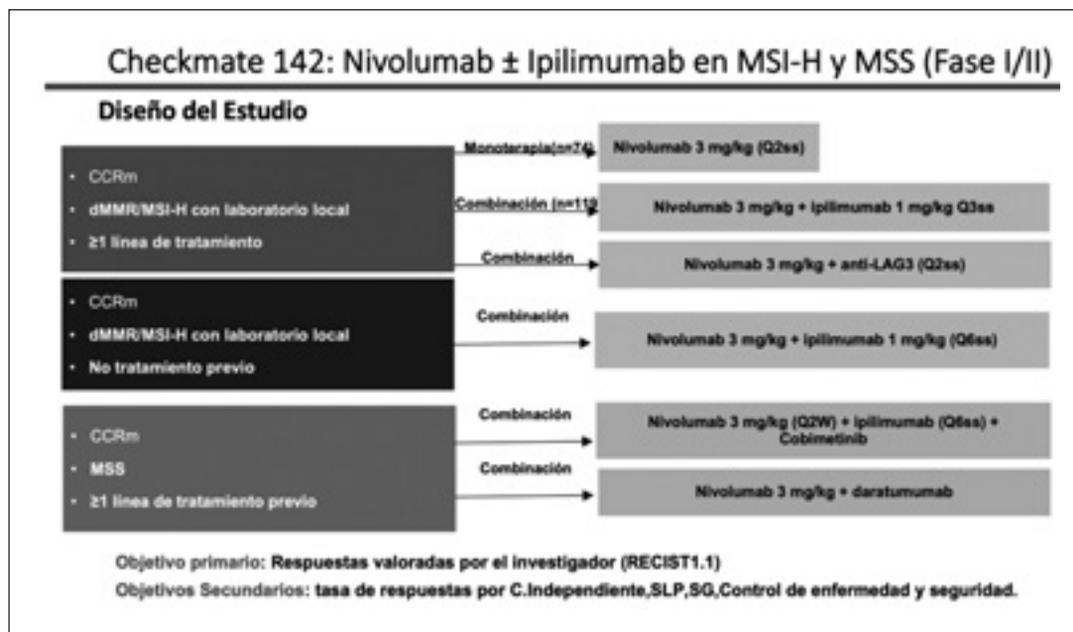


Fig. 2.

CONCLUSIONES

La administración de pembrolizumab en cáncer colorrectal metastásico con MSI-H implica un aumento clínica y estadísticamente significativo de la SLP asociado a menos eventos adversos que la quimioterapia. Pembrolizumab se ha incluido recientemente en las guías ESMO como la opción recomendada de primera línea para pacientes con CCRm y MSI-H. Asimismo, otros agentes inmunoterápicos, como nivolumab e ipilimumab, presentan también resultados prometedores. Es prioritario validar biomarcadores que permitan identificar aquellos pacientes que no responden a inmunoterapia y que van a precisar de usar combinaciones de IO + QT ± otros agentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al: Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38 (1):11-9.
2. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383: 2207-18.
3. Ludford K, Cohen R, Svrcek M. Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(2):208-11.
4. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021:S1470-2045(21)00064-4.
5. Shiu K-K, Andre T, Kim TW, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.3):6-6.
6. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(7):1096-103.
7. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32.
8. Andre T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol* 2022;33(10):1052-60.
9. Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical Update. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.):abstr 4040.

Optimización de la primera línea del CCR RAS WT: mantenimiento, observación, intermitencia. ¿Cuál es la mejor opción?

REYES FERREIRO MONTEAGUDO

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer con mayor incidencia a nivel mundial y constituye la segunda causa de muerte por cáncer tras el de pulmón.

Aproximadamente la cuarta parte de los nuevos diagnósticos de cáncer colorrectal debutan con enfermedad a distancia y aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad localizada presentará metástasis en su curso evolutivo.

La extensión de la enfermedad, la localización tumoral, la sintomatología general, el estado funcional, el potencial de reseccabilidad de las metástasis o la caracterización molecular, entre otras condiciones, determinan la elección terapéutica para cada individuo. En términos globales, hay una relación directa entre el número de fármacos distintos que un paciente recibe para el tratamiento de su enfermedad en el contexto de un *continuum of care* y su supervivencia, que en la actualidad supera los 30 meses.

Los inconvenientes de esta exposición continua a diversos fármacos son diversos: sobrecarga psicológica, incremento de costes (tanto por los fármacos como por su administración), combinaciones de tratamientos complejos durante largo tiempo, toxicidades de los tratamientos (como la neuropatía periférica ocasionada por el oxaliplatino o la astenia crónica ocasionada por el irinotecán, que incluso pueden llegar a ser limitantes para el paciente con impacto en su calidad de vida).

Con la finalidad de lograr la reducción de la intensidad del tratamiento, lo que da como resultado mejores efectos secundarios y calidad de vida, sin comprometer de manera relevante la eficacia terapéutica y el control de la enfermedad, se han explorado diversas alternativas terapéuticas:

La observación (“stop and go”). Consiste en suspender temporalmente todo el tratamiento sistémico tras fi-

nalizar un periodo de inducción e iniciar un periodo de vigilancia hasta detectar la nueva progresión tumoral, momento en el que se reanuda la administración del tratamiento sistémico.

La intermitencia (“on-off”). alterna periodos predefinidos de ciclos de tratamiento con periodos de observación.

Estrategias de mantenimiento. Consiste en simplificar el esquema terapéutico empleado de inicio, suspendiendo el fármaco con peor tolerancia; incluso se ha explorado la administración de terapias puente.

La primera línea de tratamiento del mCCR está basada en esquemas de poliquimioterapia con fluoropirimidinas ± oxaliplatino ± irinotecán junto a fármacos biológicos, como los agentes bloqueadores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) cetuximab y panitumumab (población RAS/BRAF WT, preferencia en el colon izquierdo o necesidad de reducción tumoral en el colon derecho) o los anticuerpos bloqueadores del factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A), como el bevacizumab (colon derecho o población RAS mutado).

Estas combinaciones, especialmente en la primera línea de tratamiento debido a su duración en el tiempo, hicieron evolucionar las estrategias de mantenimiento a partir de la necesidad de limitar la dosis acumulativa de los fármacos.

ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

En cuanto a los regímenes de inducción con oxaliplatino, tras los estudios OPTIMOX 1 y 2 podemos decir que puede ser seguro interrumpir el oxaliplatino manteniendo las fluoropirimidinas y que la observación sin administrar ningún tipo de tratamiento podría producir un detrimento en supervivencia.

En cuanto a los regímenes de inducción con irinotecán, datos del estudio GISCAD muestran la no inferioridad en cuanto a supervivencia global de la administración de FOLFIRI de forma intermitente frente a la administración continua. Las guías ESMO 2022 nos recomiendan realizar mantenimiento con irinotecán debido a la toxicidad de FOLFIRI.

ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y BEVACIZUMAB

Los ensayos de fase III SAKK 41/06 y PRODIGE 9 concluyeron que el bevacizumab como agente único en terapia de mantenimiento no tiene un valor terapéutico significativo; sin embargo, los estudios AIO 0207 y CAIRO3 sí mostraron que el tratamiento de mantenimiento con fluoropirimidinas-bevacizumab tras inducción que asocia oxaliplatino mejora la supervivencia libre de progresión con tendencia a beneficio en supervivencia global.

ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y ANTI-EGFR

Respecto a cetuximab, los datos del estudio MACRO 2 muestran la no inferioridad del tratamiento con cetuximab tras inducción con FOLFOX 6-cetuximab frente al mantenimiento del tratamiento completo. Recientemente, en ESMO 2022, se han publicado los resultados del estudio de fase III ERMES para testar el mantenimiento de cetuximab tras inducción de FOLFIRI y no se objeti-

varon diferencias estadísticamente significativas en SLP para población RAS WT del colon izquierdo al realizar mantenimiento con cetuximab.

Respecto al panitumumab, podemos decir que detener el tratamiento con oxaliplatino manteniendo panitumumab más 5-FU/LV tras inducción con panitumumab más FOLFOX parece la opción más razonable tras los resultados de los estudios Panama, Valentino y Sapphire.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33.
2. Nakamura M, Munemoto Y, Takahashi M, Kotaka M, Kuroda H, Kato T, et al. SAPPHERE: A randomized phase II study of mFOLFOX6 + panitumumab versus 5-FU/LV + panitumumab after 6 cycles of frontline mFOLFOX6 + panitumumab in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.4):729.
3. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Lonardi S, Cremolini C, Rimassa L, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):3505.
4. Simkens LH, Van Tinteren H, May A, Ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385(9980):1843-52.
5. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400.

Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: de la primera línea a los subgrupos moleculares

ANA MARÍA LÓPEZ MUÑOZ, BEATRIZ LLORENTE AYALA, SANDRA LÓPEZ PERAITA,
CARMEN BLANCO ABAD, JUAN LUIS CATOYA VILLA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Universitario de Burgos. Burgos

El paradigma terapéutico del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha cambiado significativamente en los últimos años gracias a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos, a los avances en las técnicas quirúrgicas y terapias locales, al enfoque multidisciplinar y, de manera especial, al mayor conocimiento de la biología y de caracterización molecular de estos tumores. El CCR constituye una entidad heterogénea y establece la necesidad de identificar biomarcadores (BK) que permitan seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente. Asimismo, la variabilidad temporal y espacial en la biología de estos tumores nos lleva a plantear no solo qué biomarcadores (BK) debemos determinar, sino en qué momento del curso evolutivo de la enfermedad y con qué técnica. En este sentido, la nueva guía ESMO del CCRm (1) recomienda la determinación del estado mutacional RAS (KRAS y NRAS, exones 2, 3 y 4), BRAF (V600E), y MSI-H en todos los pacientes en el momento del diagnóstico del CCRm. La determinación de HER2 se recomienda en los pacientes RAS wt, y aunque su análisis pudiera efectuarse por razones prácticas con el estudio molecular inicial, en este momento su aplicación terapéutica solo se contempla en segunda o sucesivas líneas. Con respecto a la determinación de NTRK, aunque es poco frecuente, se recomienda si es factible y su momento de realización no se especifica, ya que su implicación terapéutica sería tras progresión al menos a dos líneas de tratamiento.

Pero el conocimiento del perfil molecular del CCR constituye solo uno de los pilares a considerar en el establecimiento de la estrategia terapéutica. También son esenciales el análisis de aspectos relacionados con el tumor (carga tumoral, reseccabilidad, localización) y con el paciente (edad, comorbilidad, ECOG y preferencias), con lo que se establece el objetivo y el algoritmo de tratamiento.

Con respecto a la primera línea de tratamiento para aquellos pacientes frágiles que no se consideran candi-

datos para recibir terapia intensiva, la guía ESMO referida contempla como opciones terapéuticas la asociación capecitabina-bevacizumab o terapia anti-EGFR asociada o no a quimioterapia (QT) en los pacientes RAS wt.

En los pacientes óptimos para terapia intensiva, la primera línea de tratamiento se sustenta en la mayoría de los casos en un doblete de QT (fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecán) asociado a terapia biológica, anti-EGFR (cetuximab o panitumumab, exclusivamente en población RAS/BRAF wt) o anti-VEGF (bevacizumab). Hoy en día se considera el doblete de QT con anti-EGFR la opción preferida en los tumores de localización izquierda, mientras que en los de localización derecha la combinación QT-bevacizumab constituye la primera elección. Más allá de los análisis retrospectivos y metaanálisis que avalan estas recomendaciones, contamos ya con los resultados del estudio PARADIGM presentado en ASCO-2022 (2), que de manera prospectiva muestra la superioridad en supervivencia global (SG) de panitumumab frente a bevacizumab asociado a mFOLFOX6 en la población con tumor de localización izquierda y en la población global, si bien el análisis exploratorio efectuado en la población con tumor en colon derecho mostró mejores resultados en la rama con bevacizumab.

Con respecto al empleo de triplete de QT (FOLFOXIRI) + bevacizumab, datos de un metaanálisis con 1697 pacientes de 5 estudios (TRIBE, TRIBE2, OLIVIA, CHARTA y STEAM) confirman su superioridad frente al doblete de QT + bevacizumab en SG (28,9 frente a 24,5 meses HR = 0,81, $p < 001$), con beneficio adicional en SLP, tasa de respuesta y cirugía R0. Los pacientes con tumores en colon derecho o RAS mut parecen obtener un mayor beneficio con esta combinación. Este supuesto se refuerza con los resultados del estudio CAIRO5 (3) en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables, en los que en el subgrupo con tumor en colon

derecho o RAS-BRAF mut compara FOLFOXIRI-bevacizumab con FOLFOX o FOLFIRI-bevacizumab, que muestra la rama con triplete, superioridad en SLP, tasa de respuestas y de cirugía R0-R1. En relación al empleo de triplete (FOLFOXIRI) con anti-EGFR, su uso está desaconsejado ante la negatividad en los resultados del estudio de fase III TRIPLETE, que compara mFOLFOXIRI-panitumumab con FOLFOX-panitumumab en pacientes RAS y BRAF nativos, sin que muestre superioridad en la tasa de respuestas ni en SLP (4).

Para los pacientes MSI-H, pembrolizumab constituye la primera línea de elección en la actualidad, con base en los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-177, que mostró su superioridad en SLP (16,5 meses frente a 8,2 meses, HR 0,59, $p = 0,002$) y tasa de respuestas frente al doblete de QT (FOLFOX o FOLFIRI) con o sin bevacizumab o cetuximab (5).

Sin duda, el mayor interés sigue centrado en la selección del tratamiento en función de las alteraciones moleculares, en la que se han alcanzado resultados relevantes en los últimos tiempos. Con respecto a los pacientes con mutación en BRAF (V600E), los resultados del estudio BEACON (6) han llevado a la aprobación por EMA en junio 2020 de la combinación encorafenib-cetuximab tras progresión a una o dos líneas previas de tratamiento. Profundizando en el escenario del CCRm refractario a quimioterapia estándar, en los pacientes con mutación *KRAS G12C* el empleo de inhibidores selectivos sotorasib o adabrasib, especialmente en combinación con anti-EGFR, arroja datos prometedores y su empleo ya está estudiándose en líneas más precoces. Asimismo, ha adquirido especial relevancia la identificación de amplificación de HER2, ya que, además de su capacidad potencial para conferir resistencia a terapia anti-EGFR, en distintos estudios de fase II se ha demostrado la eficacia del bloqueo HER2 (trastuzumab-lapatinib, trastuzumab-pertuzumab, trastuzumab-tucatinib y trastuzumab-deruxtecán). Igualmente, la identificación de fusiones NTRK, más frecuente en la población MSI, RAS y BRAF wt, cuenta en la actualidad con la aprobación de dos agentes de destacada eficacia (larotrectinib y entrectinib).

En pacientes no seleccionados por perfil molecular, el empleo de regorafenib y TAS-102 sigue siendo la opción estándar tras progresión a segunda línea de tratamiento. Ampliando las opciones dentro del *continuum of care*, se ha constatado en el estudio de fase III FRESCO-2 (7) la eficacia de fruquintinib en pacientes con CCRm que han progresado o son intolerantes a regorafenib o TAS-102, con incremento significativo de la SG frente a placebo. Asimismo, en determinados pacientes que preserven ausencia de mutación en RAS-BRAF, el *rechallenge* con anti-EGFR se considera una opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32.
2. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.17).
3. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K, et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.17):LBA3506- LBA3506.
4. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol* 2022;40:2878-88.
5. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.
6. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus Cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273-84.
7. Dasari A, Sara Lonardi S, García-Carbonero R, et al. FRESCO-2: A global phase 3 multiregional clinical trial evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl.):abstr LBA25.

Secuencia de tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tras gemcitabina

TERESA MACARULLA MERCADÉ

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut d'Oncologia Vall d'Hebrón (VHIO). Barcelona

El cáncer de páncreas es un tumor que en España tiene una incidencia de 9252 nuevos casos al año. No obstante, es un tumor que mantiene una alta mortalidad. Así, en el año 2020, 7427 pacientes fallecieron por un cáncer de páncreas en España. Como puede apreciarse, el número de nuevos casos y de muertes por este tumor es muy cercano, lo que traduce el mal pronóstico de los pacientes diagnosticados de un cáncer de páncreas. A nivel mundial supone el 2,7 % de los diagnósticos por cáncer y el 4,7 % de las muertes por cáncer (1).

El motivo por el que el cáncer de páncreas sigue teniendo un mal pronóstico es su diagnóstico en estadios avanzados en la mayoría de pacientes debido a la falta de síntomas cuando la enfermedad está en estadios iniciales y a la falta de programas de *screening*, así como a la biología del tumor y a la falta de tratamientos oncospecíficos para el tratamiento del tumor en estadios avanzados.

Como tratamiento de primera línea tenemos dos esquemas de quimioterapia que demostraron su eficacia respecto a gemcitabina sola: FOLFIRINOX y nab-paclitaxel. FOLFIRINOX demostró en un estudio francés inicialmente de fase II, que posteriormente se dimensionó para fase III, que la combinación de 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino era superior en todos los objetivos de eficacia respecto a gemcitabina (2). Al mismo tiempo, nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina también demostró la superioridad respecto a gemcitabina sola (3). Estos dos esquemas de tratamiento no se han comparado en un estudio aleatorizado.

Cada día hay más pacientes que progresan a una primera línea de tratamiento y mantienen un buen estado general para iniciar una segunda línea.

En este punto es importante introducir aquellos factores que van a influir en la selección de la mejor segunda línea, como serían el tratamiento recibido en la primera línea, las toxicidades residuales, la presencia de un biomarcador predictivo (como la presencia de alteraciones moleculares potenciales dianas terapéuticas) y las preferencias del paciente.

Así, tiene importancia el concepto de *secuencia terapéutica*. No disponemos de ningún estudio aleatorizado que haya demostrado algún fármaco activo tras FOLFIRINOX.

No obstante, el estudio Napoli (4) demostró que, tras la progresión a una quimioterapia basada en gemcitabina, la combinación de nal-IRI y 5-fluorouracilo reportaba una supervivencia superior (Fig. 1), supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas y descenso del marcador tumoral respecto a 5-fluorouracilo solo (Tabla I), estableciéndose un nuevo estándar en la situación de progresión a gemcitabina y nab-paclitaxel.

Otras opciones que tenemos a la progresión de gemcitabina son la quimioterapia basada en platino siempre y cuando el paciente no presente neurotoxicidad residual. El estudio CONKO 3 demostró la superioridad de OFF respecto FF (5), pero el estudio PANCREOX demostró que la utilización de FOLFOX es peor respecto a 5-fluorouracilo (6); es decir, resultados contradictorios en los que no queda claro el beneficio que podemos ofrecer a nuestros pacientes con el tratamiento de quimioterapia basada en oxaliplatino en segunda línea de tratamiento.

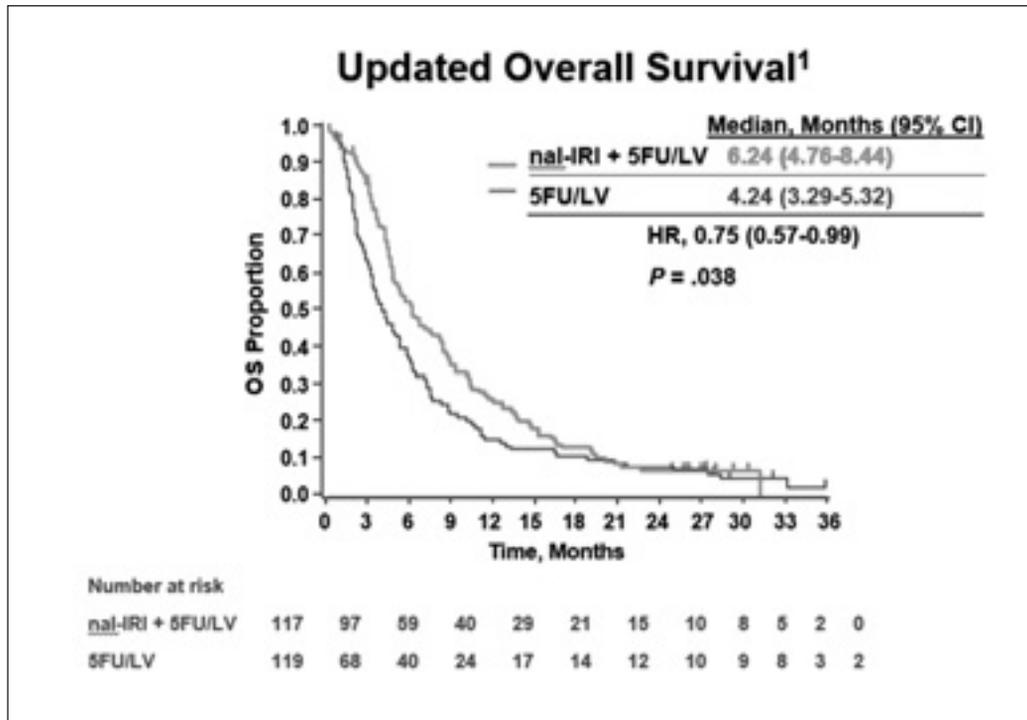


Fig. 1. Curva de supervivencia del estudio Napoli (4).

TABLA I.
RESULTADOS DE EFICACIA EN EL ESTUDIO NAPOLI (4)

	<i>Nal-IRI+5-FU</i>	<i>5-FU</i>	<i>HR</i>
Supervivencia	6,24 m	4,24 m	0,75
SLP	3,1 m	1,5 m	0,56
Tasa de respuesta	16 %	1 %	

SLP: supervivencia libre de progresión; 5-FU: 5-fluorouracilo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817-25.
- Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013;369(18):1691-703.
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabinebased therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387:545-57.
- Oettle H, Riess H, Stieler JM, 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;32:2423-9.
- Gill S, Ko YJ, Cripps C, 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;34:3914-20.

Más allá de la primera línea en cáncer gástrico metastásico

ANA FERNÁNDEZ MONTES¹, JACOBO PÉREZ ABAD¹, SOLEDAD CAMSELLE GARCÍA¹, MORGANA PÉREZ FOJO¹, IRIA TESOIRO BLANCO¹, LIDIA NÚÑEZ VARELA¹, ANA GUEDELLA LÓPEZ¹, PAULA SAMPEDRO DOMARCO¹, RENATA ÁLVAREZ LLOSA¹, DAVID ARIAS RON¹, NOELIA GARCÍA CID¹, CARMEN LÓPEZ DOLDÁN¹, ANA LATORRE DíEZ¹, LUCÍA RONCERO SÁNCHEZ²

¹Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma gástrico y de la unión esofago-gástrica (UEG) representa el quinto cáncer más frecuente a nivel mundial (cuarto en hombres y séptimo en mujeres). Es la tercera causa de muerte por cáncer (1). En el año 2020 se diagnosticaron 1 089 103 casos en el mundo y se prevé que en España en el año 2022 se hayan diagnosticado 6913 casos (4262 en varones y 2651 en mujeres). Representa el noveno tumor en incidencia (2).

Representa por ello un importante problema de salud. El objetivo de esta publicación es revisar tratamientos presentes y futuros más allá de la primera línea de tratamiento.

TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA

Entre un 40 y un 50 % de los pacientes en población occidental serán candidatos a recibir un tratamiento en segunda línea. Para ello es importante la identificación de la progresión a una primera línea de un modo precoz con objeto de no asistir a una pérdida de oportunidad.

QUIMIOTERAPIA EN MONOTERAPIA

Diferentes citotóxicos, como paclitaxel semanal, docetaxel e irinotecán, han demostrado su eficacia en estudios de fase III en términos de supervivencia global y de calidad de vida. Se considera una opción en pacientes no candidatos a recibir antiangiogénicos (3-7).

Dichos estudios se encuentran resumidos en la tabla I.

RAMUCIRUMAB EN MONOTERAPIA Y ASOCIADO A PACLITAXEL

Ramucirumab es un anticuerpo IgG1 que bloquea la unión en el receptor VEGFR-2 a los ligandos VEGF-A,

-C y -D y ha sido evaluado en dos estudios de fase III, RAINBOW y REGARD. El estudio de fase III REGARD comparó ramucirumab frente a placebo en pacientes tratados en segunda línea de adenocarcinoma gástrico y de la UEG. Demostró un impacto en supervivencia global (SG) frente a placebo (HR: 0,78; IC 95 %, 0,60-1,0, p = 0,047; 5,2 meses frente a 3,8 meses) y en supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,48, IC 95 %, 0,38-0,62, p = 0,0001; 2,1 meses frente a 1,3 meses), con una incidencia de efectos secundarios similar en ambos brazos. Uno de los hallazgos más destacables es, en un análisis exploratorio, el incremento al deterioro del PS a 2 o más para el brazo de ramucirumab (HR 0,59, IC 95 %, 0,41-0,83, p = 0,002; 5,1 meses frente a 2,4 meses) (8,9). El estudio de fase III RAINBOW evaluó el papel de la combinación de paclitaxel/ramucirumab frente a paclitaxel en 665 pacientes. Demostró un incremento de la SG para la combinación (HR 0,81 IC 95 %, 0,68-0,96, p = 0,02; 9,6 meses frente a 7,4 meses) y de la SLP (HR 0,64, IC 95 %, 0,54-0,75, p < 0,0001; 4,4 meses frente a 2,9 meses) y de nuevo demostró un mayor tiempo a deterioro del PS ≥ 2 en el brazo de la combinación. Entre sus efectos secundarios hubo una mayor incidencia de neutropenias para la combinación que para la monoterapia (grado 3, 22 % frente al 16 % y grado 4, 19 % frente al 3 %), así como una mayor incidencia de hipertensión arterial grado 3 (14 % frente al 2 %) (10,11).

ESTUDIOS DE VIDA REAL DE RAMUCIRUMAB

Diferentes estudios europeos han demostrado la reproductibilidad de los estudios RAINBOW y REGARD. Por un lado, el estudio RAMIS, realizado en España, demostró una SLP de 3,9 meses y una SG de 7,4 meses para la combinación, en pacientes de vida real,

TABLA I.
ESTUDIOS DE FASE III FRENTE AL MEJOR TRATAMIENTO DE SOPORTE

<i>Publicación</i>	<i>Estudio, país</i>	<i>n</i>	<i>Droga</i>	<i>SG (meses)</i>	<i>HR, Incremento en SG</i>
Thuss-Patience PC. Eur J Ca 2011	AIO, Alemania	40	Irinotecán frente a BSC	4 frente a 2,4 meses p 0,012	HR 0,48 1,6 meses
Kang JH. JCO 2012	Corea	202	Irino/docetaxel frente a BSC	5,3 frente a 3,8 meses p 0,007	HR 0,66 1,5 meses
Ford HE. Lancet Oncol 2014	COUGAR02, Reino Unido	168	Docetaxel frente a BSC	5,2 frente a 3,6 meses p 0,01	HR 0,67 1,6 meses
Hironaka JCO 2013	WJOG 4007	223	Paclitaxel frente a irinorecán	9,5 frente a 8,4 meses p 0,38	HR 1,13 Menos tóxico paclitaxel

SG: supervivencia global; BSC: mejor tratamiento de soporte.

que no cumplían los criterios de inclusión de los ensayos clínicos. Las mismas conclusiones se extraen del estudio italiano RAMOSS (12,13).

RAMUCIRUMAB COMBINADO CON IRINOTECÁN

Existe un porcentaje de pacientes en nuestra práctica clínica habitual que han recibido taxanos (FLOT) de modo perioperatorio en los que retomar un taxano no es la mejor opción en caso de intervalos cortos a recaída o bien que presentan toxicidades acumuladas (neuropatía) que proceden de un tratamiento de primera línea, lo que obliga a la búsqueda de sinergias con otros citotóxicos dado el papel que ha constatado ramucirumab en segunda línea.

En este sentido se ha evaluado el papel de la combinación de FOLFIRI a ramucirumab en el estudio de fase II RAMIRIS, en el que se aleatorizó a 111 pacientes a recibir paclitaxel/ramucirumab o FOLFIRI/ramucirumab, sin que se encontraran diferencias en la mediana de SG: 7,6 meses para paclitaxel ramucirumab y 6,8 meses para FOLFIRI/ramucirumab. Sin embargo, en aquellos pacientes que habían recibido docetaxel previamente sí que se encontraron diferencias en la SLP, que fue de 4,3 meses para FOLFIRI/ramucirumab y de 2 meses para paclitaxel y ramucirumab (HR 0,49, p = 0,008), sin diferencias en la mediana de SG (7,5 meses para FOLFIRI/ramucirumab y 6,4 meses para paclitaxel/ramucirumab (HR 0,71, p = 0,25). Este hallazgo exploratorio ha llevado al desarrollo de un fase III en este sentido con el objetivo de definir cuál es la mejor secuencia tras la recepción previa de un taxano (14).

RECOMENDACIONES EN SEGUNDA LÍNEA

En función de lo expuesto, el tratamiento estándar en segunda línea, bien de la mano de combinación de ramucirumab y paclitaxel.

La quimioterapia en monoterapia se recomienda en pacientes con contraindicación para la recepción de ramucirumab y el ramucirumab en monoterapia en pacientes no candidatos a quimioterapia (15).

TRATAMIENTO EN TERCERA LÍNEA Y SUCESIVAS

Menos del 30 % de los pacientes alcanzarán la tercera línea con un adecuado estado general y funcional (< 30 %) y, por tanto, pocos sujetos serán candidatos a un tratamiento oncológico activo en este contexto.

En nuestro medio únicamente trifluridina-tipiracilo ha demostrado eficacia en este contexto. El estudio TAGS es un estudio de fase III que evaluó el papel de la trifluridina-tipiracilo frente a placebo en pacientes tratados en segunda línea o sucesivas. La mediana de SG fue de 5,7 meses (IC 95 %: 4,8-6,2) en el grupo de trifluridina-tipiracilo y de 3,6 meses (3,1-4,1) en el grupo placebo (HR: 0,69, p = 0,00058). Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en un 80 % de pacientes tratados con QT y en el 58 % en el grupo placebo. Los más frecuentes con trifluridina-tipiracilo fueron neutropenia (34 %) y anemia (19 %). Sin embargo, y a pesar de la evidencia científica, este tratamiento no tiene aprobación en nuestro medio (16).

En población asiática disponemos de dos estudios que han demostrado beneficio de dos moléculas en sendos fase III: nivolumab y apatinib; sin embargo, no están disponibles en nuestro medio.

En el estudio ATTRACTION-2 se comparó nivolumab frente a placebo en población politratada. La SLP fue de 1,61 frente a 1,45 meses, HR: 0,60 (IC 95 %, 0,49-0,75, $p < 0,0001$) y la SG de 5,3 frente a 4,1 meses, HR: 0,62 (IC 95 %: 0,50-0,76, $p < 0,0001$), respectivamente. Presenta una actualización a dos años de seguimiento que ha demostrado un mayor porcentaje de supervivientes al año (27,3 % frente al 11,6 %) y dos años (10,6 % frente al 3,2%) de tratamiento a favor de nivolumab. Este beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1. La toxicidad de grado 3-4 relacionada con el tratamiento fue del 10 %, con un 5 % de estas de naturaleza inmune (17,18).

Apatinib es un inhibidor tirosina quinasa (TKI) que se une al VEGFR-2. Se investigó en un estudio de fase III (n: 267) frente a placebo en población china en progresión a dos o más líneas de tratamiento. Incrementó la SG en el brazo de apatinib comparado con placebo (HR 0,70; IC 95 %, 0,53-0,93; $p = 0,0156$) 6,5 meses frente a 4,7 meses y la SLP (HR 0,44; IC 95 %, 0,33-0,59; $p < 0,001$) 2,6 meses frente a 1,8 meses. Sus efectos secundarios más frecuentes fueron el síndrome de mano-pie, la proteinuria y la hipertensión. Sin embargo, estos resultados no se reprodujeron en población global en el estudio de fase III ANGEL (19,20).

RECOMENDACIONES EN TERCERA LÍNEA

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento con trifluridina-tipiracilo, y en su defecto, el empleo de quimioterapia citotóxica (irinotecán y docetaxel) no empleada en líneas previas (15).

SUBGRUPOS ESPECÍFICOS

Con base en lo expuesto, el tratamiento en segunda línea estándar es paclitaxel y ramucirumab y en tercera línea debería ser trifluridina-tipiracilo, que no tiene aprobación en nuestro medio, como se ha comentado previamente. Sin embargo, disponemos de poblaciones específicas que se benefician de tratamientos dirigidos, a pesar de que su nivel de evidencia procede de estudios de fase II.

POBLACIÓN MSI-H/dMMR

La población con inestabilidad de microsatélites o deficiencia de proteínas reparadoras (MSI-H/dMMR) dispone del estudio de fase II Keynote 158, que evaluó el papel de pembrolizumab en diferentes tumores. Se incluyeron 24 pacientes con adenocarcinoma gástrico y se obtuvo una tasa de respuestas (TR) del 46 % (11 pacientes), de las que 4 de ellas fueron completas y la

SLP mediana fue de 11 meses, por lo que las guías lo posicionan como una alternativa de tratamiento en segunda línea o sucesiva en este subgrupo. Desde abril de este año tiene la aprobación EMA para esta población (indicación agnóstica) (21).

POBLACIÓN HER2 AMPLIFICADA/SOBREEXPRESADA

Hasta un 40 % de los pacientes tras recibir trastuzumab en primera línea de adenocarcinoma gástrico avanzado pierden la expresión de HER2 por la presión del fármaco, hallazgo que justifica en teoría que diferentes terapias anti-HER2 testadas en segunda línea no hayan resultado eficaces (22).

Recientemente se han comunicado y se han actualizado los resultados del estudio de fase II DESTINY-Gastric 02 con trastuzumab-deruxtecán (TDXd), un anticuerpo conjugado, en segunda o posteriores líneas en población occidental con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado HER2+ confirmado mediante biopsia tras progresión a quimioterapia y trastuzumab. Con una mediana de seguimiento de 10,2 meses, la SG fue de 12,1 meses (9,4-15,4) y la SG a 12 meses del 50,6 %. La calidad de vida, medida mediante EQ-5D-5L y FACT-GA, se mantuvo durante el tratamiento (23). Un estudio de fase III contextualizará finalmente esta terapia en este subgrupo de población.

VEB

La positividad del virus Epstein Barr se encuentra en un 4 % de los pacientes en nuestro medio. Su determinación se realiza mediante inmunohistoquímica (HIQ) (24).

Se han descrito respuestas a inmunoterapia en este subgrupo de población. Sin embargo, su determinación de modo global no está establecida en nuestro medio (25).

CONCLUSIONES

Más allá de la primera línea es probable que la quimioterapia, con dos estándares en segunda línea (paclitaxel/ramucirumab) y en tercera línea (trifluridina-tipiracilo), haya alcanzado su techo terapéutico y el futuro venga de la mano de ir a subgrupos específicos de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: <https://seom>.

- org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306-14.
 4. Kang JH, Lee SI, Lim DH, 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.
 5. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. 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.
 6. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438-44.
 7. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):236-44. DOI: 10.1007/s12094-019-02259-9
 8. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
 9. Chau I, Passalacqua R, Zalberg JR, et al. Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the phase 3 REGARD study: Ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2013;49:S615.
 10. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6
 11. Al-Batran S-E, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:673-9.
 12. Longo F, Jorge M, Yaya R, et al. Real-life use of ramucirumab in gastric cancer in Spain: the RAMIS study. *Future Oncol* 2021;17(14):1777-91. DOI: 10.2217/fo-2020-1216
 13. Di Bartolomeo M, Níger M, Tirino G, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol* 2018;13:227-34.
 14. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer* 2022;165:48-57.
 15. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005-20.
 16. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1437-48.
 17. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
 18. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer* 2020;23(3):510-9.
 19. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1448-54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
 20. Kang YK, Kang WK, Di Bartolomeo M, et al. Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib) + best supportive care (BSC) vs placebo + BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥ 2 prior chemotherapy regimens. *Ann Oncol* 2019;30S:ESMO #LBA43.
 21. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
 22. Janjigian YY, Sánchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov* 2018;8(1):49-58.
 23. Ku GY, Di Bartolomeo M, Smyth E et al. 1205MO-Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl.7):S555-80.
 24. Corallo S, Fucà G, Morano F, et al. Clinical Behavior and Treatment Response of Epstein-Barr Virus-Positive Metastatic Gastric Cancer: Implications for the Development of Future Trials. *Oncologist* 2020;25(9):780-6.
 25. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;24(9):1449-58.

Superando los límites en el tratamiento del cáncer de hígado

MERCEDES SALGADO GÓMEZ

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente. Constituye el 90 % de todos los casos diagnosticados a nivel mundial. En los últimos años su manejo se ha visto condicionado por cambios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. Esto ha incrementado su complejidad y ha puesto de manifiesto la necesidad de integrar y de evaluar las decisiones relativas a pacientes individuales dentro de comités multidisciplinares de tumores para poder ofrecer la mejor alternativa estratégica en su abordaje clínico (1). Las opciones terapéuticas en el CHC van a depender tanto de las características tumorales, del tamaño y de la extensión de la enfermedad como de la reserva funcional hepática y de las características basales previas del paciente, comorbilidades y sintomatología.

En la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) se incluye la valoración de la mayoría de estos aspectos. La aproximación pronóstica y terapéutica, según los cinco estadios clínicos que la conforman, hace que sea uno de los sistemas de estadificación validados más utilizados en esta patología (2). La cirugía, la ablación local con diferentes técnicas o el trasplante hepático son opciones con potencial curativo en la enfermedad localizada.

El tratamiento sistémico, cuando las condiciones del paciente lo permiten, está indicado en la enfermedad avanzada o en la enfermedad intermedia cuando la terapia local no es factible o tras progresión a esta. Los avances recientes en cuanto a aprobación de nuevos fármacos y combinaciones terapéuticas eficaces están cambiando las opciones en la primera y en sucesivas líneas de tratamiento, y esto se refleja en incrementos significativos en la supervivencia global (SG), asumiendo en algunos casos cambios en el perfil de toxicidad con implicaciones prácticas en la selección de los pacientes más adecuados para las diferentes alternativas (Tabla I).

Sorafenib fue el primer tratamiento sistémico que incrementó de forma significativa la SG de pacientes

con CHC avanzado frente a placebo en un ensayo clínico de fase III (3). Consiguió la aprobación de las agencias reguladoras para su uso y se estableció como rama control de posteriores ensayos clínicos en la primera línea de CHC.

El estudio REFLECT (4) demostró, diez años después, la no inferioridad de lenvatinib frente a sorafenib en pacientes con CHC no resecable, con buena función hepática, *Child-Pugh A* (CPA), sin invasión de la vena porta principal ni de la vía biliar y con una ocupación tumoral hepática inferior al 50 %. A pesar de no demostrar superioridad en el objetivo primario, los objetivos secundarios sí mostraron una mejoría estadísticamente significativa para lenvatinib, con una mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) de 8,9 meses (m) frente a 3,7 m (p 0,0001) y una tasa de respuestas objetivas del 24,1 % frente al 9,2 % (p 0,0001).

El estudio IMbrave 150 (5) es el primer estudio de fase III que integra la combinación de inmunoterapia con atezolizumab (A), fármaco anti-PDL-1 y terapia antianangiogénica, bevacizumab (B) y que, en una comparación aleatorizada 2:1 frente a sorafenib, demuestra un incremento significativo en SG, HR 0,58 (0,42-0,79), y en la mSLP, 6,8 m frente a 4,3 m, HR 0,59 (0,472-0,76), en la población por intención de tratar, objetivos coprimarios en pacientes con HPC avanzado y CPA. Los antecedentes de enfermedad autoinmune, así como la coinfección por virus de hepatitis B (VHB) o C (VHC) y la existencia de varices esofágicas o gástricas no tratadas, evaluadas mediante endoscopia, fueron algunos de los criterios de exclusión más relevantes. En cuanto a la toxicidad, es destacable que la hipertensión arterial de grado 3-4 ocurrió en el 15,2 % de los pacientes asignados a la rama de AB.

Recientemente la publicación de otra estrategia inmunitaria que combina el uso de un fármaco anti-PD-L1, durvalumab tras una primera dosis única de carga de un anti-CTLA-4, tremelimumab, ha incrementado las op-

ciones terapéuticas de los pacientes con HPC (6). En el estudio de fase III HIMALAYA esta combinación, denominada STRIDE, se comparó con una aleatorización 1:1:1, con sorafenib y con la monoterapia anti-PD-L1 con durvalumab. El objetivo primario se confirmó: demostró la superioridad del esquema STRIDE frente a sorafenib en la mSG, 16,43 m y 13,77 m, respectivamente, HR 0,78 (0,65-0,93). También se confirmó la no inferioridad del tratamiento en monoterapia con durvalumab frente a sorafenib, objetivo secundario del estu-

dio. En cuanto a la toxicidad, ninguna de las ramas experimentales incrementaron la tasa de eventos adversos frente a sorafenib. Fue el perfil más favorable al uso de durvalumab en monoterapia.

Tras progresión a la primera línea sistémica los estudios de fase III positivos de los que disponemos no consideran estas nuevas estrategias terapéuticas al no ser de uso estándar durante su desarrollo, por lo que sus resultados solo evalúan segundas líneas tras el fracaso a sorafenib (7-9).

TABLA I.
ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE FASE III EN PRIMERA LÍNEA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Referencia	Ramas (n)	Objetivo primario	HR	Toxicidad diferencial relevante grados 3-4
Llovet JM, et al.; 2008 (3)	A: sorafenib (n = 299) B: placebo (n = 303)	mSG A: 10,7 m B: 7,9 m	0,69 (0,55-0,87)	A: pérdida de peso, EDPP y diarrea
Kudo M, et al.; 2018 (4)	A: lenvatinib (n = 478) B: sorafenib (n = 476)	mSG A: 13,6 m B: 12,3 m	0,92 (0,79-1,06)	A: HTA y pérdida de peso B: EDPP
Finn RS, et al.; 2020 (5) *Finn RS. J. Clin Oncol 2021;39(3):267-267	A: atezolizumab / bevacizumab (n = 336) B: sorafenib (n = 165)	mSG* A: 19,9 m B: 13,4 m	0,66* (0,52-0,85)	A: HTA, proteinuria B: diarrea, EDPP
Abou-Alfa GK, et al.; 2022 (6)	A: tremelimumab / durvalumab (STRIDE) (n = 393) B: durvalumab (n = 389) C: sorafenib (n = 389)	mSLP A: 6,8 m B: 4,3 m	0,59 (0,47-0,76)	A: diarrea e hiperlipidemia C: diarrea, dolor abdominal, EDPP, pérdida de apetito y HTA

Estudios aleatorizados independientes. No pueden establecerse comparaciones cruzadas entre ellos. HR: hazar ratio; mSG: mediana de supervivencia global; m: meses; EDPP: eritrodisestesia palmoplantar; HTA: hipertensión arterial; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin* 2020;156(9):463.e1-463.e30.
- Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681-93.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905.
- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma 2022. *NEJM Evid* 2022;1(8).
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9

El largo superviviente en CPNMm: una historia basada en la evidencia y en la experiencia

MARÍA DEL CARMEN DAMAS FUENTES, JOSÉ LUIS HERRERO BURGOS, ANTONIO RUEDA RAMOS, INMACULADA FERNÁNDEZ CANTÓN, TERESA GARCÍA MANRIQUE, DAVID VICENTE BAZ

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en nuestro país. Ocasiona unas 22 000 muertes cada año (Fig. 1), una cifra muy superior al resto. Una de las razones para esta alta mortalidad es el diagnóstico tardío de la mayor parte de los casos y tradicionalmente unos malos resultados de los tratamientos que aplicábamos, fundamentalmente quimioterapia con intención paliativa (Tabla I).

Desde la llegada de las dos estrategias terapéuticas rompedoras en oncología, con especial incidencia en cáncer de pulmón, como son las terapias dirigidas y la inmunoterapia, el panorama pronóstico de los pacientes ha cambiado drásticamente.

En el caso de la inmunoterapia, y con su incorporación a la primera línea de tratamiento, los resultados en supervivencia a largo plazo son claramente muy superiores a los datos históricos. Podemos decir que un 18-32 % del total de pacientes estarán vivos a los 5 años a pesar de un diagnóstico como enfermedad metastásica.

Para los pacientes con PD-L1 \geq 50 % el estudio KEYNOTE-024, que comparó quimioterapia con pembrolizumab en monoterapia, ha presentado los datos de supervivencia a los 5 años (1). El 31,9 % de los pacientes aleatorizados a pembrolizumab estaban vivos a los 5 años desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto, uno de cada tres pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no de célula pequeña diagnosticados en estadio metastásico es claramente largo superviviente. Además, el 22,8 % estaban libres de progresión y posiblemente curados de una enfermedad considerada una sentencia de muerte hace pocos años.

Para los pacientes con carcinoma pulmonar escamoso, una población de especial mal pronóstico, también se han publicado los resultados de supervivencia a 5 años del ensayo KEYNOTE-407 (2). El estudio aleatorizaba a los pacientes a recibir quimioterapia estándar frente a la combinación de quimioterapia y pembrolizumab. A los 5 años la supervivencia era de un 18,4 % para los pacientes en el brazo de la combinación de quimioinmunoterapia; es decir,

casi 1 de cada 5 pacientes estaba vivo con un seguimiento prolongado. De nuevo el concepto de posibilidad de largo superviviente a largo plazo es una realidad para un número elevado de pacientes en una enfermedad de tradicional mal pronóstico y nulas expectativas de supervivencia a largo plazo.

El ensayo KEYNOTE-189 ha presentado también los resultados de supervivencia a 5 años para pacientes con carcinoma de pulmón no de célula pequeña, no escamosos, tratados con quimioterapia más pembrolizumab frente a quimioterapia sola (3). En el grupo tratado con la combinación, la supervivencia a los 5 años era de un 19,4 %. Por lo tanto, existe un grupo de supervivientes a largo plazo para carcinoma de pulmón metastásico de histología no escamosa.

Por otro lado, la toxicidad, que es un aspecto muy importante para evaluar los resultados a largo plazo, es manejable en su aparición aguda y no se describen eventos adversos posteriores. Los seguimientos prolongados de todos los estudios comentados aseguran una escasa o nula toxicidad a largo plazo sin aparición de eventos no esperados.

Todos estos datos permiten asegurar que la supervivencia a largo plazo es una posibilidad real para muchos pacientes con cáncer de pulmón avanzado (Tabla II). Las consultas de oncología médica se han llenado de pacientes vivos después de un largo tiempo desde su diagnóstico en fase metastásica. Si estos pacientes están o no curados es una discusión actual, pero lo cierto es que después de tantos años hay pacientes libres de progresión, sin enfermedad y en los que la curación aparece como una realidad. La inmunoterapia actuando sobre PD-1 ha permitido conseguir estos resultados y nos ha obligado a replantearnos muchas cuestiones relativas a nuestra asistencia diaria.

Lo supervivientes a largo plazo en cáncer de pulmón son una realidad cotidiana y la llegada de nuevos mecanismos de acción esperamos que permitan mejorar aún más los resultados.

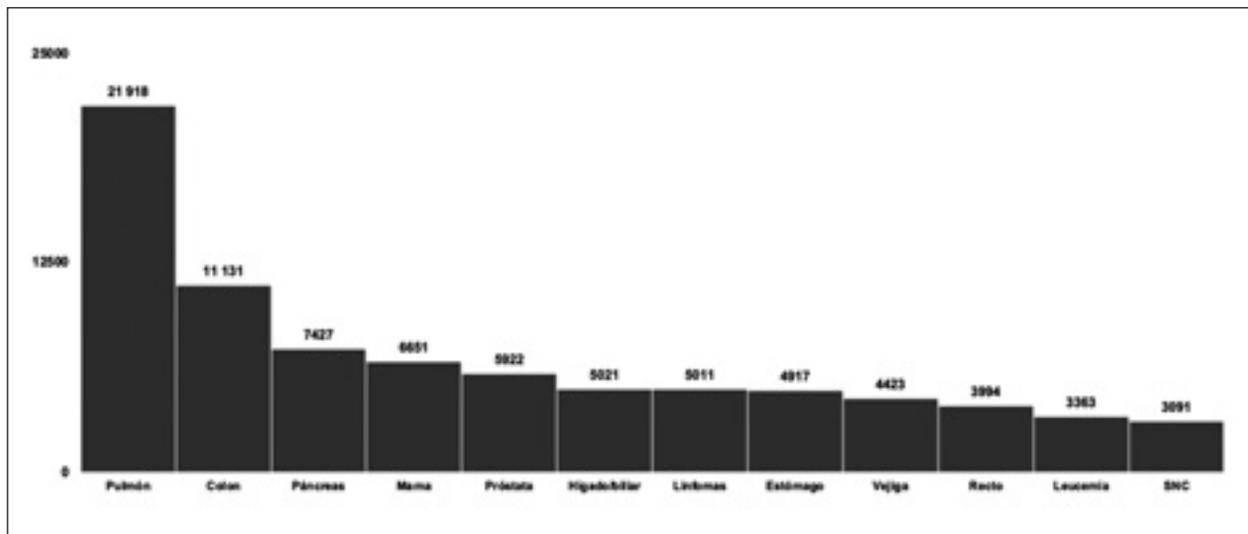


Fig. 1. Causas de muerte por cáncer en 2020. Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

TABLA I.
ESTADIOS Y SUPERVIVENCIA EN CPNM (4,5)

	<i>% pacientes con CPNM por estadio al diagnóstico</i>	<i>Tasas supervivencia a 5 años CPNM por estadio al diagnóstico</i>
Estadio I	26 %	68-92 %
Estadio II	9 %	53-60 %
Estadio III	25 %	13-36 %
Estadio IV	40 %	< 1-10 %

TABLA II.
SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS

	<i>% de pacientes vivos a 5 años en brazo experimental</i>
KEYNOTE 024	31,9 %
KEYNOTE 407	18,4 %
KEYNOTE 189	19,4 %

BIBLIOGRAFÍA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. J Clin Oncol 2021; 39:2339-2349.
2. Novello S, et al. Ann Oncol 2022;33(Suppl.7):S448-S554.
3. Garassino MC, et al. Ann Oncol 2022;33(Suppl.7):S448-S554.
4. Global Data EpiCast. NSCLC Epidemiology Forecast to 2025; 2016.
5. Goldstraw, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project:

Ultralow risk: beneficios en el tratamiento endocrino

MIGUEL GIL GIL

Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

El test MammaPrint (MMP) es una plataforma genómica que analiza la actividad de 70 genes en diversos subtipos de cáncer de mama. Los resultados del ensayo prospectivo MINDACT mostraron que MMP indica con precisión si el riesgo de recurrencia de un cáncer de mama concreto es alto o bajo en un plazo de 10 años desde el diagnóstico. Esta información es de gran ayuda para tomar la decisión sobre la necesidad o no de hacer quimioterapia después de la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia (1).

De las 6693 pacientes que participaron en el ensayo MINDACT, 2398 tuvieron un MMP de riesgo alto y 3295 tuvieron un MMP de riesgo bajo. De estas, 1000 tuvieron lo que los investigadores denominaron una puntuación ultrabaja. Los investigadores establecieron un valor umbral dentro del grupo de riesgo bajo de MMP: las pacientes con un índice de riesgo MMP $\geq 0,355$ se clasificaron como de riesgo ultrabajo porque, después de 15 años, no se observó ninguna muerte por cáncer de mama en pacientes sin terapia sistémica. Este grupo representaba aproximadamente un 15 % de todos las pacientes del ensayo MINDACT (2). Entre las personas que tuvieron una puntuación de riesgo ultrabaja el 67 % tenía > 50 años, el 81 % presentaba tumores < 2 cm, el 80 % no tenía afectados los ganglios linfáticos, el 96 % presentaba tumores de grado 1 o 2 y el 99 % expresaba receptores de estrógeno. Con estos datos los investigadores consideraron que, de las 1000 personas que tuvieron una puntuación de MMP ultrabaja, 741 tenían un riesgo clínico de recurrencia bajo y 259 tenían un riesgo clínico de recurrencia alto. El 69 % de estas pacientes recibieron después de la cirugía terapia hormonal (TH), el 14 % recibieron TH y quimioterapia (QT) y el 16 % no recibieron ni TH ni QT.

Recientemente se han publicado los resultados tras un seguimiento medio de casi 9 años. Los investigadores encontraron que, para las personas con puntuación

MMP ultrabaja y baja de riesgo clínico, la tasa de supervivencia sin metástasis a distancia (SLMD) a los 8 años fue del 97,6 % y la tasa de supervivencia específica del cáncer de mama (SECM) a 8 años fue del 99,7 %. Para las personas que tuvieron una puntuación MMP ultrabaja, pero alto de riesgo clínico de recurrencia, la SLMD a 8 años fue del 95,0 % y la tasa de SECM a 8 años fue del 99,2 %. Los investigadores también analizaron si la SLMD a 8 años variaba en función de los distintos tratamientos adyuvantes recibidos: la SLMD de las pacientes que no recibieron terapia hormonal ni quimioterapia después de la cirugía fue del 97,8 %, la SLMD de las pacientes que recibieron TH fue del 97,4 % y la SLMD de las que recibieron TH y QT fue del 94,9 %, lo que demuestra que las personas con diagnóstico de cáncer de mama con MMP ultrabajo tuvieron unos resultados excelentes a largo plazo, hubieran recibido o no TH o QT después de la cirugía. Los autores concluyeron que las pacientes con una puntuación de riesgo ultrabaja en el test MMP tienen un pronóstico excelente, con una tasa de SECM a 8 años por encima del 99 %, independientemente del riesgo clínico. La trascendencia clínica de esta investigación es que el análisis MMP permite identificar a pacientes con un riesgo de recurrencia tan bajo que podrían ser candidatas a una desescalada del tratamiento a fin de disminuir costes innecesarios, y sobre todo, efectos secundarios del TH que, aunque no sean graves, sí alteran en gran manera la calidad de vida de estas pacientes.

Se han publicado los resultados de 310 pacientes con cáncer de mama N0 incluidas en el estudio prospectivo RASTER. Tras una mediana de seguimiento de 10,3 años, las pacientes de MMP ultrabajo tuvieron un intervalo libre de recaída a distancia (ILRD) a 10 años del 96,7 % (IC 95 %: 90,5-100) y la mayoría (79 %) no recibió ningún tratamiento sistémico (3).

En 2017 se publicaron los resultados de un estudio sobre 652 mujeres posmenopáusicas con ganglios

negativos que habían sido incluidas en el ensayo de tamoxifeno de Estocolmo (STO-3). Todas las pacientes, después del tratamiento local y de 2 años de tamoxifeno, fueron aleatorizadas a continuar con TH monoterapia 3 años más frente a no recibir ningún tratamiento sistémico. La puntuación de MMP mostró que 377 (58 %) resultaron de bajo riesgo y 275 (42 %) tenían MMP de alto riesgo. Dentro de las de bajo riesgo, 98 (15 %) eran ultrabajo. A los 15 años de seguimiento no hubo muertes en el brazo tratado con tamoxifeno de riesgo ultrabajo. Estas pacientes tuvieron una tasa de SECM a 20 años del 97 %, mientras que para los pacientes no tratados la tasa de SECM fue del 94 % (4).

Con el objetivo de validar estos resultados se llevó a cabo el estudio IKA. En este ensayo las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y ganglios negativos o con 1-3 ganglios positivos fueron aleatorizadas a recibir ningún tipo de tratamiento sistémico o tamoxifeno un año o tamoxifeno durante tres años. En ningún caso recibieron QT. Pudieron obtenerse resultados de MMP en 135 muestras de pacientes. De los pacientes con ganglios negativos y ganglios positivos, respectivamente, el 20 % y el 13 % resultaron MMP de riesgo ultrabajo. En los primeros 10 años no se observaron eventos en el ILRD para las pacientes con ganglios negativos y con una puntuación de MMP ultrabajo. El ILRD a 10 años fue del 90 % en los pacientes de riesgo bajo (pero no ultrabajo) y del 66 % en las pacientes clasificadas de alto riesgo con ganglios negativos (5). Estos análisis de supervivencia indican que las pacientes posmenopáusicas con ganglios negativos con riesgo ultrabajo en MMP tienen un excelente ILRD a los 10 años de la cirugía solo con una mediana de 1 año de TH y confirman los resultados del ensayo clínico aleatorizado STO-3. Ambos estudios respaldan el concepto de que es posible reducir la duración del tratamiento endocrino en pacientes seleccionados.

El ensayo NSABP-B42 comparó 5 años de letrozol adyuvante frente a 10 años de letrozol. En 1866 de las pacientes incluidas se tuvieron resultados de MMP: 706 (38 %) fueron MMP alto riesgo, 1160 (62 %) fueron bajo riesgo y de estas, 252 (22 %) eran de riesgo ultrabajo. Solo las pacientes con una puntuación MMP “baja pero no ultrabajo” tuvieron un beneficio de 10 años de TH sobre 5 años de TH. Las pacientes de riesgo ultrabajo no mostraron beneficios significativos ni en supervivencia libre de enfermedad ni en el intervalo libre de cáncer

de mama (ILCM) al recibir un tratamiento prolongado con letrozol (6,7).

Para confirmar estos hallazgos, se analizaron los datos del ensayo IDEAL, presentados en el Simposio de San Antonio 2022: los investigadores identificaron a 515 pacientes de las que se disponían los resultados de MMP. Tras una mediana de seguimiento de 10,5 años, las pacientes con MMP de bajo riesgo presentaron una mejora estadísticamente significativa del 10 % para recurrencia a distancia (HR, 0,32), casi del 12 % de intervalo libre de recurrencia (HR: 0,35) y de casi un 10 % de ILCM (HR: 0,48), con 5 años de TH extendida en comparación con 2,5 años. Sin embargo, los pacientes con tumores de riesgo ultrabajo o alto no mostraron tales beneficios con la terapia prolongada. Estos resultados concuerdan con los hallazgos del ensayo NSABP B4, y es el segundo ensayo aleatorizado que muestra evidencia clínicamente significativa en la utilidad de MammaPrint en la selección de pacientes para la duración de la terapia endocrina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253
2. Lopes Cardoso JMN, Drukker CA, Rutgers EJT, et al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1335-45. DOI: 10.1200/JCO.21.02019
3. Vlieg SB, Hilbers FS, Jager A, et al. Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer. *Eur J Cancer* 2022;175:169-79. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.036
4. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, et al. Use of molecular tools to identify patients with indolent breast cancers with ultralow risk over 2 decades. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1503-10.
5. Opdam M, van der Noort V, Kleijn M, et al. Limiting systemic endocrine overtreatment in postmenopausal breast cancer patients with an ultralow classification of the 70-gene signature. *Breast Cancer Res Treat* 2022;194:265-78. DOI: 10.1007/s10549-022-06618-z
6. Rastogi P, Bandos H, Lucas PC, et al. Utility of the 70-gene MammaPrint assay for prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) in the NRG Oncology/NSABP B-42 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):502-502.
7. Liefers G-J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, et al. Utility of the 70-gene MammaPrint test for prediction of extended endocrine therapy benefit in patients with early-stage breast cancer in the IDEAL Trial. Abstract GS5-10, SABCS 2022, San Antonio, TX, USA, 6-10 December.

Inhibidores de iCDK. Papel de la adyuvancia

ANTONIO LLOMBART-CUSSAC

Hospital Arnau de Vilanova. Universidad Católica. Valencia

INTRODUCCIÓN

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son importantes reguladores de la división celular. Tanto CDK4 como CDK6 controlan la transición celular de la fase G1 a la fase S y su actividad está regulada principalmente por las ciclinas de la familia D. La mejor caracterizada es la ciclina D1, que suele estar desregulada en el cáncer de mama. Con su activación, CDK4 y CDK6 fosforilan selectivamente la proteína retinoblastoma supresora de tumores (RB) y las proteínas relacionadas p107 y p130. RB libera el factor de transcripción E2F regulando a su vez la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular y de la progresión mitótica. Los tres inhibidores CDK4/6 actualmente disponibles, palbociclib, ribociclib y abemaciclib, son particularmente potentes frente a CDK4, y aunque presentan diferencias farmacocinéticas, los estudios en enfermedad avanzada luminal han demostrado de forma consistente y homogénea un beneficio de la combinación con terapias hormonales tanto en enfermedad sensible como resistente hormonal. En total, siete ensayos pivotaes han demostrado la eficacia de palbociclib, ribociclib y abemaciclib en el cáncer de mama avanzado. La adición de cualquiera de los iCDK4/6 a una terapia hormonal condujo a una mejor supervivencia libre de progresión (PFS) en primera y en segunda línea en comparación con terapia hormonal exclusiva, lo que se tradujo en una mejora de la supervivencia global en casi todos los estudios. La terapia con inhibidores CDK4/6 en enfermedad avanzada es el tratamiento de referencia de las pacientes con un tumor RE[+] y HER2[-].

Los inhibidores de CDK4/6 se han investigado en el cáncer de mama en combinación con terapia endocrina frente a terapia endocrina exclusiva en tres extensos ensayos ya publicados: Penelope-B, PALLAS y MonarchE. Un curato estudio, el ensayo NATALEE, completó el reclutamiento en marzo de 2021 y los primeros datos de eficacia se esperan para el año 2023. Es necesario resaltar algunas diferencias entre estos cuatro ensayos.

Los estudios PALLAS, MonarchE y NATALEE reclutaron a más de 5000 pacientes cada uno, mientras que el estudio Penelope-B quedó limitado a 1250 pacientes. Sin embargo, Penelope-B inscribió a una población de pacientes de alto riesgo muy específica, seleccionada en función de la puntuación CPS-EG, que tiene un pronóstico más sólido que el estadio patológico exclusivo. Por otro lado, las dosis y los esquemas de palbociclib o abemaciclib fueron idénticas al entorno metastásico. El ensayo NATALEE explora dosis más bajas de ribociclib (400 mg) frente a la dosis aprobada de 600 mg para enfermedad metastásica. Finalmente, la duración del tratamiento fue de tres años en el estudio NATALEE, de dos años en PALLAS y MonarchE y de un año en Penelope-B. Todos los estudios utilizaron una terapia hormonal estándar, entre las que se permitía el tamoxifeno exclusivo o en combinación con LHRHi. La única excepción fue el estudio NATALEE, que no incluyó el tamoxifeno al estar reportado un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en combinación con ribociclib. Todos tenían el mismo criterio principal de valoración, supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS).

ESTUDIO MonarchE

El estudio MonarchE es el único que hasta la fecha ha demostrado un resultado favorable con la introducción de abemaciclib en la intervención terapéutica. El estudio asignó al azar a pacientes con alto riesgo de recaída en función de factores clínico-patológicos estándares (1) al menos 4 ganglios linfáticos afectados (2) o, en el caso de 1 a 3 ganglios linfáticos afectados, de grado 3 o con un tamaño tumoral ≥ 5 centímetros (3). Una cohorte adicional con un riesgo ligeramente menor incluyó pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos metastásicos, con Ki67 evaluado centralmente ≥ 20 % como el único factor de riesgo adicional. El 95 % de los pacientes recibieron quimioterapia

neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes fueron asignados para recibir abemaciclib de forma continua durante 2 años. En el análisis final, después de una mediana de seguimiento de 19 meses, los pacientes que recibieron abemaciclib tuvieron una mejoría significativa del iDFS. De manera similar, no se observaron diferencias entre los análisis intermedio y final entre los subgrupos. La mayoría de los subgrupos se benefician en la misma medida que la cohorte general. Una reciente actualización con 42 meses de seguimiento y 835 eventos confirma los beneficios en iDFS (HR 0,66; $p < 0,0001$) y un incremento absoluto en el beneficio a 4 años del 6,4 %. El beneficio se confirma en los eventos metastásicos (HR 0,66; $p < 0,0001$), con una disminución bruta del riesgo a 4 años del 5,9 %. Aunque todavía no se observan diferencias en supervivencia global (HR 0,93), el número de pacientes en el brazo control con enfermedad metastásica y sin evento de muerte en el momento del análisis prácticamente duplica las del brazo experimental (125 frente a 249), lo que hace prever una señal a medio plazo.

La hipótesis de que los pacientes con tumores con Ki67 más alto se beneficiarían en mayor medida de la terapia con abemaciclib no ha sido confirmada, pues ambas cohortes se beneficiaron en la misma medida relativa.

La suspensión de abemaciclib debido a eventos adversos se produjo en el 16,6 % de los casos (reducción de la dosis, en el 41,2 %). La diarrea, la neutropenia y la fatiga son los EA más comunes. Más de la mitad de las interrupciones tempranas ocurrieron dentro de los primeros cinco meses de tratamiento.

ESTUDIO PALLAS

El estudio PALLAS (4) incluyó a pacientes con cáncer de mama en estadio II o III que completaron quimioterapia y control local de la enfermedad (cirugía y radioterapia) si estaban indicadas. Los pacientes fueron aleatorizados a palbociclib durante dos años frente a control. Globalmente, la población presentaba un riesgo ligeramente menor que en el estudio MonarchE (5,6), y hasta un 18 % de pacientes no recibieron quimioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 23,7 meses, no se observaron diferencias en el iDFS de tres años con la adición de palbociclib. Ningún análisis de subgrupos identificó un beneficio de la adición de palbociclib. Las tasas de interrupción de palbociclib fueron sorprendentemente altas. Hasta un 42 % de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento de acuerdo a unos criterios en el protocolo demasiado rigurosos en el manejo de la neutropenia.

ESTUDIO Penelope-B

Al igual que en el ensayo PALLAS, el estudio Penelope-B no cumplió con el objetivo principal de iDFS, incluso teniendo un seguimiento de 43 meses, mucho más largo que los anteriores. Aunque a los dos años había

una diferencia absoluta del 4 %, este beneficio se perdió con un seguimiento más largo. Ninguno de los subgrupos parecía obtener un beneficio claro. La tasa de interrupción de palbociclib fue apenas del 15 %. Las reducciones de dosis ocurrieron con mayor frecuencia dentro de los primeros seis meses de terapia, de manera similar a otros estudios.

Surge la pregunta de por qué los resultados de los ensayos en el entorno adyuvante son tan diferentes, en especial porque los datos en el entorno metastásico muestran un rango de eficacia similar entre los tres inhibidores de CDK4/6. Aunque la definición de población de riesgo fue diferente en los tres estudios, no parece razón suficiente para justificar estas diferencias. Los datos del estudio MonarchE a 42 meses permiten descartar un fenómeno similar al observado en el Penelope-B, con una pérdida de la eficacia del fármaco a medida que pasa el tiempo. Las altas tasas de interrupción temprana en el PALLAS podrían tener un impacto en los resultados, como sugieren algunos subanálisis, pero este fenómeno no es tan claro ni intenso en el estudio Penelope-B.

Recientemente se han presentado los datos del ensayo UNIRAD, que investigó el uso de everolimus (7) añadido a terapia endocrina adyuvante. El estudio es también negativo para el objetivo de iDFS y coincide con una alta tasa de interrupciones del tratamiento con everolimus (53,4 %). Esto enfatiza la necesidad de que un fármaco presente una buena tolerabilidad cuando se agrega a la terapia hormonal por periodos prolongados en el cáncer de mama inicial.

En conclusión, abemaciclib es el único iCDK4/6 apto para ser utilizado en enfermedad precoz de alto riesgo con fenotipo luminal. La indicación alcanza criterios ESMO *scorecard* A y ha sido aprobada por la EMA en 2020, aunque permanece pendiente de financiación en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marra A, Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPJ Breast Cancer* 2019;5:27.
2. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2557-70.
3. Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the penelope-B, trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1518-30.
4. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:212-22.
5. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987-98.
6. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, et al. NATALEE: phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC) *J Clin Oncol* 2019;37(15):TPS597-TPS597.
7. Bachelot T, Dalenc F, Chabaud S, et al. Efficacy of everolimus in patients with HR+/HER2- high risk early stage breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(4):P574-5.

Un paso más en el cáncer de mama triple negativo precoz: inmunoterapia

BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) sigue siendo uno de los principales retos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama precoz. Pese a ser el subtipo de cáncer de mama menos frecuente (10-15 %), se trata del subtipo de mayor agresividad y menor supervivencia, con unas altas tasas de recaída precoces en los tres primeros años y con una gran heterogeneidad y ausencia de dianas terapéuticas. Asimismo, es un subtipo en el que la única estrategia terapéutica aprobada para el tratamiento de la enfermedad precoz era hasta, este último año, la quimioterapia. Afortunadamente se han producido grandes avances en este campo, no solo en el conocimiento de su biología, si no con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas, entre las que destaca la inmunoterapia. En la actualidad, el estándar de manejo para las paciente de CMTN precoz es el tratamiento neoadyuvante. La respuesta patológica completa es el objetivo principal, dada su correlación con la supervivencia. Asimismo, la respuesta patológica condiciona la decisión de la estrategia de terapia adyuvante.

Hemos tenido resultados de grandes estudios. El ensayo KEYNOTE-522 es el que ha posicionado a la inmunoterapia en combinación con la quimioterapia como el tratamiento estándar en el manejo de la enfermedad precoz TN. Ha cambiado la práctica clínica al demostrar un beneficio en la tasa de RPC y la de supervivencia. El ensayo Keynote-522 es un estudio aleatorizado de fase III que evalúa el beneficio de añadir pembrolizumab a un esquema de quimioterapia neoadyuvante secuencial con una combinación de antraciclinas-ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de taxol-caboplatino semanal. Tras la cirugía se continua con pembrolizumab adyuvante durante 9 ciclos. En este estudio se demuestra un aumento a favor de la combinación de quimioterapia con pembrolizumab en las tasas de RPC y de supervivencia. Este beneficio se observa independientemente del estatus de PDL1. Dado los resultados positivos ha obtenien-

do la aprobación por parte de las agencias regulatorias (FDA y EMA). Supone un gran avance en el manejo de las pacientes con CMTN al aumentar las tasas de curación de este subgrupo al tiempo que es la primera vez que un fármaco no quimioterápico demuestra eficacia en el escenario precoz para este subgrupo de pacientes.

Sin embargo, aún quedan algunas cuestiones pendientes de resolver, como qué hacer con las pacientes que alcanzan RPC tras la neoadyuvancia, si requieren o no terapia adyuvante o el papel de la capecitabina adyuvante en las pacientes que no alcanzan RPC, así como el papel de olaparib en las pacientes BRCA mutadas tras los resultados del Olympia. Muchos son los ensayos también actualmente en marcha que exploran el papel de los nuevos AC conjugados (sacituzumab-govitecán, datopotamab-deruxtecán, etc.) combinados o no con la inmunoterapia en este subgrupo de pacientes que no alcanzan RPC.

Se abre así un gran debate en este campo, con muchos retos en investigación que esperemos que consigan mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama TN precoz.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, et al. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(18):2301-9.
2. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651
3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
4. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394-405. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.

Anticuerpos conjugados en CMM HER2+

VEGA IRANZO GONZÁLEZ-CRUZ

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

La amplificación o sobreexpresión de HER2 supone mayor agresividad clínica e histológica en el cáncer de mama, menor hormonodependencia, mayores tasas de recurrencia, de metástasis cerebrales y de mortalidad asociada al cáncer de mama. El desarrollo de tratamientos dirigidos frente a HER2 ha mejorado el pronóstico tanto de las pacientes con enfermedad metastásica como de las pacientes con cáncer de mama precoz y constituyen el paradigma de la oncología de precisión y personalizada. Recientemente, al arsenal terapéutico antineoplásico para la enfermedad HER2 positiva se ha incorporado una nueva familia de potentes fármacos inmunoconjugados (IC) que asocian el anticuerpo monoclonal anti-HER2, trastuzumab, unido a otro medicamento antineoplásico mediante un enlace.

El diseño de los IC, y concretamente, la elección correcta del anticuerpo, es un factor crucial para el éxito de la terapia. El anticuerpo debe tener una selectividad y una afinidad elevada al antígeno, baja inmunogenicidad y una vida media que le permitan al fármaco realizar la tarea antitumoral que se le exige, además de tener un adecuado peso molecular. Dentro de los isotipos de anticuerpos que existen, los IgG1 son los preferidos por ser potentes activadores de la vía clásica del complemento y tener mayor afinidad de unión por los receptores FC-gamma de unión a IgG. En cuanto al enlace (o *linker*), sus propiedades químicas son un factor determinante en lo que a farmacocinética, farmacodinamia y ventana terapéutica se refiere. Pueden ser escindibles y no escindibles. Los primeros dependen de las condiciones fisiológicas de la célula, es decir, la carga citotóxica se separa del anticuerpo en el objetivo tumoral. En los segundos, por el contrario, la carga y el anticuerpo permanecen unidos hasta que se internalizan en la célula, tras lo que se produce la degradación del anticuerpo. Respecto al tipo de car-

ga citotóxica tenemos fundamentalmente compuestos basados en inhibidores de la tubulina y en agentes que interaccionan con el ADN que logran ser efectivos a concentraciones subnanomolares. La relación fármaco anticuerpo (DAR) es la carga citotóxica media asociada a cada anticuerpo y es diferente en cada IC. A priori, a mayor DAR, mayor carga citotóxica unida al anticuerpo y mayor actividad antitumoral en vivo, a expensas del aclaramiento hepático y de la mayor hidrofobicidad del conjugado. En lo que al mecanismo de acción se refiere, después de la administración de la molécula, esta viaja por el torrente sanguíneo hasta alcanzar los antígenos objetivo en la superficie de la célula tumoral. Tras la internalización del fármaco-antígeno mediante endocitosis, la carga citotóxica se libera posteriormente al procesamiento lisosomal. Esta interrumpe las hebras de ADN o los microtúbulos o inhibe la topoisomerasa o la ARN polimerasa, lo que da lugar a la muerte celular. Hay, además, ciertas cargas citotóxicas que tienen la capacidad de difundir a través de membranas, por lo que, una vez liberadas dentro de la célula tumoral, pueden atacar a células malignas vecinas que no expresen el antígeno diana. Este efecto es el llamado “efecto espectador”, *bystander effect* en inglés.

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd, previo DS-8201a) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2. El fármaco es un IC compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, trastuzumab, y una carga citotóxica muy potente derivada del exatecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, unidos covalentemente mediante un enlace escindible, tetrapeptídico, estable en plasma y selectivamente degradable por catepsinas que están sobrerrepresentadas en las células tumorales. Este IC posee, además, una DAR

de 8 y el anteriormente denominado *bystander effect*, cualidad que le proporciona actividad incluso frente a aquellas células tumorales que no expresan HER2.

El desarrollo clínico de T-DXd en CMM HER2 positivo se inicia con el DS8201-A- J101 y el DESTINY-BREAST01 con el objetivo de conocer la dosificación, la seguridad y la eficacia del T-DXd en diversos tumores sólidos que o bien fueran HER2 positivo o presentarán una baja expresión de este.

Concretamente, el DESTINY-Breast01 es un ensayo de fase II, multicéntrico, con un único brazo de investigación, en pacientes con CMM HER2+ que habían sido tratados anteriormente con T-DM1. El objetivo principal del ensayo fue determinar la respuesta general objetiva (según RECIST) y entre los secundarios: la tasa de control de la enfermedad, la tasa de beneficio clínico, la duración de la respuesta (dDR), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la seguridad. Se observó una clara relación entre las dosis más altas y las mejores tasas de respuesta, así como un periodo libre de progresión tumoral más largo. De la misma manera se observó una relación entre mayor exposición y aparición de efectos adversos. Por ello, se concluyó, mediante el perfil riesgo-beneficio previsto y los datos clínicos de este estudio y del estudio de fase I DS8201-A-J101, que la dosis óptima de T-DXd era 5,4 mg/kg cada tres semanas. Entre los pacientes, la media de edad fue 55 años y todos habían recibido con anterioridad al menos dos líneas de tratamiento dirigidas en el contexto de la enfermedad tumoral (todas pretratadas con trastuzumab y TDM-1 y el 66 %, también con pertuzumab). Destacó el buen estado general basal de la población (55 % PS = 0), la positividad de receptores hormonales en la mitad de la población (52 %), el alto número de líneas previas (media de 6, rango 2 a 27) y que el 92 % tenían enfermedad visceral. En cuanto a la eficacia, de entre los 184 pacientes se obtuvo una tasa de respuesta de un 60,3 % (IC 95 %: 52,9-67,4). La tasa de control de la enfermedad fue del 97,3 % (IC 95 %, 93,8-99,1) y la tasa de beneficio clínico fue del 76,1 % (IC 95 %, 69,3-82,1). La SLE fue de 16,4 meses (IC 95 %, 12,7-hasta no alcanzado), con una duración media de la respuesta de 14,8 meses. La supervivencia global (SG) estimada fue del 93,9 % (IC 95%, 89,3-96,6).

El perfil de seguridad de T-DXd se realizó analizando las reacciones adversas secundarias tanto en el estudio DESTINY-Breast01 como en el DS8201-A-J101. En total, la evaluación de la seguridad del fármaco se basó en un *pool* de 234 pacientes entre ambos estudios. Y es que de los 184 pacientes que participaron en el estudio, el 99,5 % sufrió al menos un episodio de efecto adverso durante el tratamiento. De especial importancia es la enfermedad intersticial del pulmón (EIP) como efecto adverso severo y que puede poner en riesgo la vida del paciente que recibe T-DXd. Del total

de los 234 pacientes entre los dos estudios, la EIP asociada al fármaco se manifestó en un 9,4% de los casos. En 6 pacientes (2,6 %) se produjo un resultado fatal debido a la EIP o a la neumonitis, por lo que siempre deberá informarse a los pacientes que reciban T-DXd sobre su riesgo de aparición y sobre la importancia de reportar los síntomas de forma precoz. En todos los pacientes que padezcan EIP de grado 2 o mayor, el tratamiento con T-DXd debe ser suprimido totalmente.

En el estudio DESTINY-Breast02, ya en fase III, se ha tratado de comparar la eficacia del T-DXd frente al tratamiento de elección del médico (TPC) basado en esquemas con trastuzumab/capecitabina o lapatinib/capecitabina en pacientes con CMM HER2+ tratados previamente con T-DM1. Aleatorizadas 2:1, el objetivo principal fue evaluar la SLP basada en una revisión central independiente y ciega seguido de otros objetivos secundarios como la mejoría de la SG, de la TRO, de la DdR, de la SLP según la evaluación del investigador, de la seguridad y otros. Se trata de un ensayo global, aleatorizado, abierto y pivotal con 608 pacientes para recibir T-DXd (n = 406) o TPC (n = 202). Los pacientes que recibieron T-DXd y TPC tenían una mediana de edad de 54,2 años (rango, 22,4-88,5 años) y 54,7 años (rango, 24,7-86,5 años), respectivamente, con una mediana de 2 (rango 0-10 y rango 1-8) líneas previas de terapia sistémica (excluida la terapia hormonal) en el contexto metastásico. Se demostró una reducción del 64 % en el riesgo de progresión de la enfermedad a favor de T-DXd en comparación con los regímenes de tratamiento basados en capecitabina. La mediana de SLP para los tratados con T-DXd fue de 17,8 meses (IC 95 %: 14,3-20,8) y la SG, de 39,2 meses en comparación con los 6,9 meses de SLP (IC 95 %: 5,5-8,4) y los 26,5 meses de SG para el tratamiento quimioterápico. Por otro lado, la TRO fue del 69,7 % (IC 95 %, 65,0-74,1 %) en el primer grupo (14 % de respuesta completa) en comparación con el 29,2 % (IC 95 %, 23,0-36,0 %) (5 % de respuesta completa) en el segundo ($p < .0001$). La incidencia general de EPI por T-DXd en DESTINY-Breast02 fue del 10,4 % (eventos de grado 1/2: 88,1 %) y se observaron menos eventos de EPI de grado 5 en DESTINY-Breast02 (0,5 %: 2 pacientes) en comparación con DESTINY-Breast01 (2,6 %).

Recientemente en el último congreso de SABCS 2022 se han comunicado los resultados del análisis preespecificado de SG del DESTINY-Breast03 (Fig. 1), incluidas la eficacia y la seguridad actualizadas. DESTINY-Breast03 es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto que evalúa la seguridad y la eficacia de T-DXd frente a trastuzumab emtansina (T-DM1) en pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico tratados previamente con trastuzumab y un taxano, o bien pacientes que recayeran en menos de 6 meses tras la finalización de un tratamiento neoadyuvante/adyuvante basa-

do en trastuzumab y un taxano o en menos de 12 meses tras un tratamiento neoadyuvante/adyuvante que incluye- ra pertuzumab. Se seleccionaron 699 pacientes, de las que 524 fueron aleatorizadas: 261 a T-DXd 5,4 mg/kg cada 3 semanas (Q3W) y 263 a T-DM1 3,6 mg/kg Q3W. Las pacientes se estratificaron según el estado de los receptores hormonales, el tratamiento previo con pertuzumab, los antecedentes de enfermedad visceral y la presencia o la ausencia de metástasis cerebrales. El criterio de valoración primario fue la SLP mediante revisión centralizada independiente ciega y el criterio de valoración secundario clave fue la SG. Otros criterios de valoración secundarios fueron TRO, la DdR, la SLP basada en la evaluación del investigador y la seguridad. Los resultados, con una mediana de la duración del seguimiento del estudio de 28,4 meses, han demostrado una mejora estadísticamente significativa a favor de T-DXd en la SG, reduciendo el riesgo de muerte en un 36 % (HR 0,64; $p = 0,0037$), con una TRO del 78,5 %, en la que 1 de cada 5 obtiene remisión completa (RC 21,1 %) y una mejora de la mediana de SLP de casi 4 veces (de 28,8 meses (IC 95 %, 22,4-37,9 meses) con T-DXd frente a 6,8 meses (IC 95 %, 5,6-8,2 meses) con T-DM1; HR 0,33; $p < 0,000001$), sin nuevos problemas de seguridad, lo que afianza los datos obtenidos en el estudio DESTINY-01. La mediana de duración del tratamiento fue de 18,2 meses (con un intervalo de 0,7-44,0 meses) para T-DXd y de 6,9 meses (con un intervalo de 0,7-39,3 meses) para T-DM1. Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el fármaco de cualquier grado que se notificaron en el grupo de T-DXd fueron náuseas (en el 72,8 % de los pacientes),

astenia (en el 44,7 %) y los vómitos (en el 44,0 %). La alopecia relacionada con el fármaco de cualquier grado se produjo en el 36,2 % de los pacientes del grupo de T-DXd y en el 2,3 % de los del grupo de T-DM1. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (en el 19,1 %), trombocitopenia (en el 7,0 %), leucopenia (en el 6,6 %) y náuseas (6,6 %). La enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis relacionada con el fármaco, evaluada por un comité de adjudicación independiente, fue experimentada por 39 pacientes (15,2 %) en el brazo T-DXd y por 8 pacientes (3,1 %) en el brazo T-DM1. No se observaron acontecimientos de grado 4 o 5 relacionados con el fármaco en los pacientes que recibieron T-DXd. Por otro lado, hay que destacar que las pacientes tratadas con T-DXd mantuvieron su estado general de salud (medido a través de cambios en la escala EORTC QLQ-C30 GHS respecto al momento de inicio) mientras estaban en tratamiento.

En definitiva, y tras los resultados extraídos en todos los estudios, puede concluirse que la terapia con T-DXd ha demostrado de manera robusta, y con base en una innovación estructural farmacológica bien justificada, actividad mejorada respecto al estándar en respuesta objetiva y en control de la enfermedad, con mejoría en SLP y en SG en pacientes con cáncer de mama avanzado, HER2 positivo tras tratamiento con un régimen basado en trastuzumab y taxano para enfermedad metastásica; eso sí, requiere para su uso una precaución especial por el riesgo de neumonitis farmacológica. Se hace necesaria la monitorización preventiva de signos clínicos de esta condición.

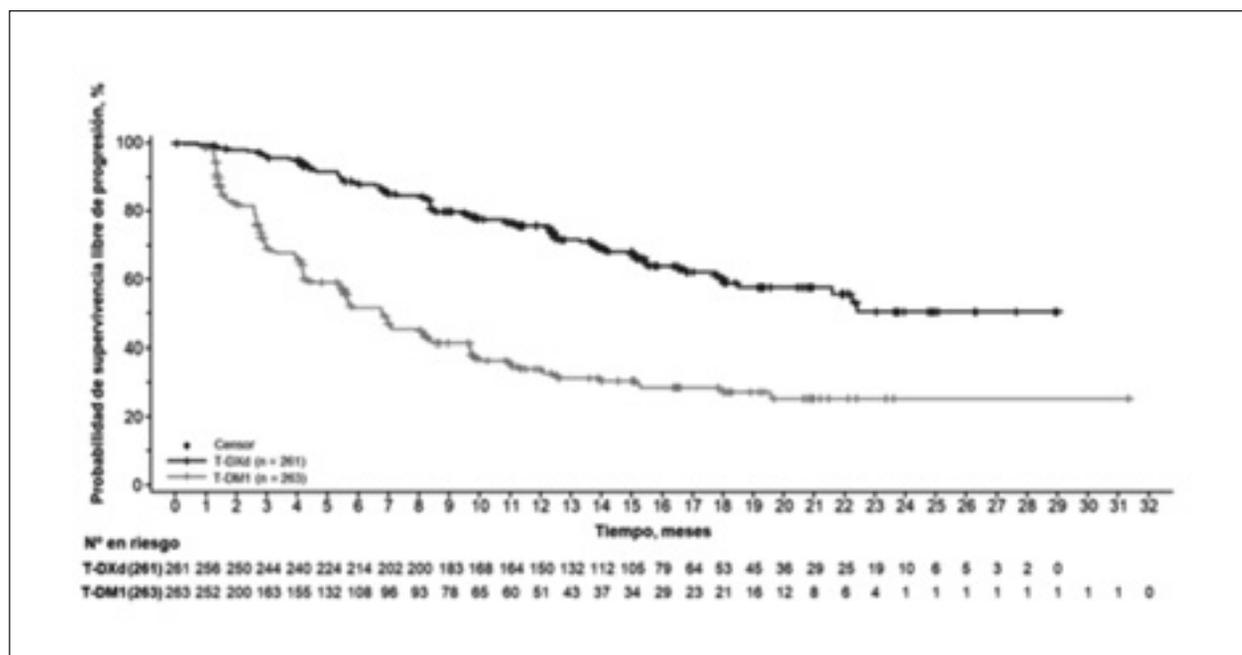


Fig. 1. Curva de la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por un comité independiente en el estudio DESTINY-Breast03.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. CIMA. AEMPS. Ficha técnica de enhertu. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT_1201508001.pdf
2. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1143-54.
3. Doi T, Shitara K, Naito Y, et al Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1512-22.
4. European Medicines Agency (EMA). Enhertu EPAR. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>.
5. Hurvitz S, et al; On behalf of the DESTINY-Breast03 investigators. Presented at: SABCs 2022. December 6-10, 2022. GS2-02.
6. Krop I, et al; On behalf of the DESTINY-Breast02 investigators. Presented at: SABCs 2022. December 6-10, 2022. GS2-01.
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
8. Ogitani Y, Aida T, Hagiharan K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5097-108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
9. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci* 2016;107(7):1039-46. DOI: 10.1111/cas.12966
10. Powell CA, Modi S, Iwata H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open* 2022;7(4):100554.
11. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82

Nueva evidencia en ciclinas: de la enfermedad agresiva al impacto de las ciclinas en líneas posteriores

MARÍA TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo, con aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2020 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados dentro del proyecto GLOBOCAN). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta los 29,5 millones al año en 2040 (1).

Según los últimos datos recogidos por International Agency for Research of Cancer de la Organización Mundial de Salud y con los datos del proyecto GLOBOCAN (2), en 2020 se diagnosticaron un total de 34 088 nuevos casos de cáncer de mama en España. Este tipo de tumor es el más frecuente entre las mujeres en nuestro país, por delante del cáncer colorrectal, del de útero, del cáncer de pulmón y del de ovario. En España, aproximadamente el 30 % de los cánceres diagnosticados en mujeres se origina en la mama.

La probabilidad estimada de desarrollar cáncer de mama siendo mujer es de 1 de cada 8. Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45-65 es la de mayor incidencia, al ser el momento en el que se producen los cambios hormonales en los periodos de peri- y posmenopausia, una curva de incidencia que continúa aumentando a medida que la mujer envejece.

La incidencia del cáncer, incluyendo el cáncer de mama, ha experimentado durante los últimos años (y previsiblemente, continuará experimentando) un continuo crecimiento, que puede explicarse por diversos factores, además de por el aumento poblacional. Entre ellos destacan el avance de las técnicas de detección temprana de los distintos tumores y el aumento de la esperanza de vida, ya que el envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar cáncer debido a las posibilidades de presentar fallos en los mecanismos de reparación del ADN

y a la acumulación en el tiempo de exposición a factores de riesgo. En cuanto a los factores modificables que tienen que ver con los hábitos de vida de la población, resultan relevantes las tendencias actuales en cuanto a sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, tendencia a vivir en lugares con una elevada contaminación o la obesidad, entre otros.

El cáncer de mama continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España, con 6572 fallecimientos en el año 2020. La tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes en nuestro país es de 22,7 (2-4).

Los estudios basados en el análisis global de la expresión génica han identificado 4 subtipos intrínsecos principales de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y *basal-like*. Estas entidades moleculares presentan significantes diferencias en términos de factores de riesgo epidemiológicos, historia natural y diferentes respuestas a las terapias locales y sistémicas (5).

Las siguientes características definen a los conocidos como subtipos intrínsecos de cáncer de mama:

- *Luminal A*. El cáncer de mama luminal A es el subtipo más común. Representa un 50-60 % del total. Se caracteriza por la expresión génica de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), GATA3 y citoqueratina 8/18, entre otros. Presenta una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular y ausencia de expresión de HER2, así como una baja tasa de proliferación medida por Ki67 y un grado histológico bajo, aunque sí son frecuentes las mutaciones de la vía PI3K (49 %).

Las pacientes con este subtipo tumoral tienen un mejor pronóstico. La tasa de recaída es del 27,8 % (significativamente menor que la de los otros subtipos) y la supervivencia media tras la recaída es también mayor. El patrón de recaída más habitual es en forma de metástasis óseas y la respuesta a la quimioterapia es pobre.

- *Luminal B*. Los tumores con el perfil molecular luminal B representan entre el 10 y el 20 % de todos los cánceres de mama. En comparación con el subtipo luminal A, poseen un fenotipo más agresivo, mayor grado histológico, mayor índice de proliferación, peor pronóstico y una respuesta intermedia a la quimioterapia. El patrón de recaída también difiere, aunque la enfermedad ósea continúa siendo el lugar de recaída más frecuente (30 %).

Expresa también RE, pero se evidencia un aumento en la expresión de genes de proliferación, tales como MK167, ciclina D1, y en ocasiones, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el gen HER2. Las mutaciones de PI3K no son tan frecuentes como en el subgrupo anterior (son de un 32 %) y coexisten con pérdidas de pTEN. También es frecuente la hipermetilación del ADN.

- *HER2 positivo*. Entre un 15 y un 20 % de todos los cánceres de mama corresponden a este subtipo molecular. Se caracterizan por una alta expresión del gen HER2 y de otros genes asociados con la vía HER2 o por la amplificación del gen HER2 situado en el cromosoma 17q12. Presenta también una sobreexpresión de los genes relacionados con la proliferación celular. Otra característica diferencial de este subtipo es la baja expresión de los genes del subtipo luminal y del basal.

Son tumores muy proliferativos, con un alto grado histológico, inestabilidad genómica y más del 40 % tienen mutaciones de p53 y un 42 % mutaciones de PI3K.

Desde el punto de vista clínico, el subtipo HER2 positivo se caracteriza por una alta quimiosensibilidad y por un mal pronóstico (aunque en los últimos años el tratamiento anti-HER2 ha mejorado la supervivencia tanto del cáncer de mama metastásico como de la enfermedad localizada).

- *Basal-like*. El subtipo basal representa el 10-20 % de todos los carcinomas de mama. Se caracteriza por una baja expresión de los genes luminales, baja expresión del grupo de genes HER2 y alta expresión de los genes de proliferación y del denominado grupo basal de genes. El grupo basal de genes incluye citoqueratinas como las CK5, 6, 14 y la 17, el gen EGFR, c-Kit, vimentina, P-cadherina, fascina y caveolinas 1 y 2. Poseen también una gran frecuencia de mutaciones de P53 y es frecuente la hipometilación del ADN, la inestabilidad genómica y la aneuploidía. Clínicamente son tumores que se caracterizan por su aparición a una edad más temprana, un mayor grado histológico y tamaño tumoral, así como un mayor frecuencia de afectación ganglionar. Cuando estos tumores recidivan predominantemente es en órganos viscerales.
- *Claudin-low*. Después de la clasificación inicial en los cuatro subtipos anteriores, en el año 2007

se identificó este nuevo subtipo, caracterizado, genéticamente, por la baja expresión de genes relacionados con la adhesión celular, como las claudinas 3, 4 y 7, la E-cadherina y una alta expresión de genes mesenquimales como vimentina, Snail1, Snail2 y twist1. Este subtipo tiene una expresión genética muy similar al subtipo *basal-like*, como una baja expresión de los genes del subtipo luminal y HER2, pero a diferencia del *basal-like*, se sobreexpresan genes relacionados con la respuesta inmune y con la transición epitelio-mesenquima.

Clínicamente, los tumores *claudin-low* tienen un peor pronóstico, una mala respuesta a la quimioterapia y poseen mayor frecuencia de mutaciones en los genes BRCA.

En la práctica clínica, en los centros en los que no se dispone de la opción de realizar un estudio genético de los diferentes subtipos intrínsecos, se ha realizado una correlación basándonos en los datos inmunohistoquímicos para identificar a estos diferentes subgrupos. Así:

- *Luminal A*: con RE positivos o RP positivos, HER2 negativo y Ki 67 < 14 %.
- *Luminal B*: dentro de este grupo se englobarían otros 2 subgrupos:
 - Luminal B (HER2 negativo): RE o RP positivos, HER2 negativo y un Ki 67 ≥ 14 %.
 - Luminal B (HER2 positivo): RE o RP positivos, HER2 sobreexpresado o amplificado y cualquier Ki 67.
- *HER2 sobreexpresado*: RE/RP negativos y HER2 positivo.
- *Triple negativo (TN)*: RE negativos, RP negativos y HER2 negativo.

FORMAS ANATOMOCLÍNICAS

El riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y la agresividad biológica de la enfermedad. Se consideran dos formas de presentación del cáncer de mama claramente diferentes en cuanto a su tratamiento y pronóstico:

1. Cáncer de mama localizado (estadios I, II y III).
2. Cáncer de mama metastásico (estadio IV).

En el estadio precoz y localizado del cáncer de mama (estadios I-II), el tratamiento local consigue unas tasas del 80 % de supervivencia a los 10 años.

El estadio III o localmente avanzado es un grupo muy heterogéneo que incluye formas resecables y no resecables. Una de sus formas más agresivas es el carcinoma inflamatorio, el cual presenta una elevada tendencia a la invasión locorregional. Esta forma de presentación tiene un difícil control local tanto con la cirugía radical como con la radioterapia aislada o con ambas modalidades asociadas, si bien en la actualidad es una entidad poco frecuente.

En la actualidad, gracias a los avances en los agentes quimioterápicos, y sobre todo de los fármacos antiandrogénicos, la supervivencia en los estadios III a los 5 años sin recaídas a distancia supera el 50 % de los casos y sin recidiva local, hasta en el 75 %.

En el estadio IV o metastásico la supervivencia media es de 3 años, si bien en la actualidad la supervivencia tanto de la enfermedad localizada como de la enfermedad metastásica varía en función del subtipo de cáncer de mama (luminal, triple negativo o *HER2*)

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

En la actualidad menos de un 8 % de pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas de inicio con afectación metastásica. No obstante, una proporción de pacientes afectadas por un estadio II y III, así como también, aunque en un menor porcentaje con un estadio I, presentarán a lo largo de su evolución diseminación a distancia.

La historia natural del cáncer diseminado es muy heterogénea, mientras algunas pacientes presentan una rápida evolución con una extensa diseminación y muerte en pocos meses, otras padecen una enfermedad de lento crecimiento con etapas prolongadas de estabilización o de lenta progresión.

Las metástasis pueden ser precoces o tardías tras el tratamiento inicial del tumor primario, afectar a uno o a varios órganos, ser o no sintomáticas y comprometer la función de estructuras vitales. Todo ello va a condicionar la decisión terapéutica que hay que adoptar.

El cáncer de mama avanzado es no curable con tratamiento convencional. Por tanto, el objetivo principal del tratamiento en esta situación es la paliación de los síntomas. Aunque el tratamiento tiene un propósito curativo cuando el cáncer de mama se limita a la mama y a la axila, la aparición de metástasis cambia la intención terapéutica de curativa a paliativa. Por lo tanto, su tratamiento se considera más crónico que agudo. La toxicidad del tratamiento es de gran importancia cuando su objetivo es reducir los síntomas y mejorar el estado funcional. Es necesario equilibrar la toxicidad relacionada con el tratamiento y la tasa de respuesta para alcanzar la paliación. En la actualidad la cronicación de la enfermedad también es un objetivo.

El tratamiento del cáncer de mama metastásico ha sufrido muchos cambios, tanto cuantitativos como cualitativos, con diferentes grados de éxito e índices de respuesta.

Existen diversas formas de tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico:

- El tratamiento hormonal.
- La quimioterapia.
- Tratamientos biológicos.

La hormonoterapia debe considerarse como el primer procedimiento en pacientes con características de hormonosensibilidad:

- Receptores hormonales positivos.
- Intervalo libre de enfermedad prolongado.
- Respuesta a tratamiento previo con hormonoterapia (HT).

La supervivencia global media del cáncer de mama metastásico en nuestro medio para las pacientes con tumores RH+ y HER2- es de 38 meses. En este subgrupo de pacientes, el 30-35 % de las pacientes están vivas más allá de los 5 años del diagnóstico de enfermedad diseminada. Las pacientes con cáncer de mama metastásico tienen opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico, por lo que es importante que se incorporen al arsenal terapéutico disponibles nuevos tratamientos que prolonguen el tiempo a la progresión rápidamente en este grupo de pacientes para ayudarlas a mantener su calidad de vida el máximo tiempo posible y a retrasar el inicio de la quimioterapia.

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

La media de duración a la respuesta hormonal se situaba alrededor de 11-12 meses, hasta la llegada de los inhibidores de ciclina (ribociclib, palbociclib y abemaciclib), los cuales, en combinación con la hormonoterapia, consiguen duplicar la SLP (28 meses).

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

EL DESARROLLO DE LOS INHIBIDORES DE CDK4/6 Y SU INTRODUCCIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los CDK-i (ribociclib, abemaciclib y palbociclib) se han posicionado de forma consistente en el tratamiento de primera y de segunda línea en cáncer de mama recurrente o metastásico luminal. Representan sin duda un importante avance en el arsenal terapéutico en este subgrupo de pacientes.

En la selección del mejor tratamiento endocrino influye el estado hormonal de la paciente. Debe realizarse una adecuada diferenciación entre la paciente premenopáusica y la posmenopáusica. La selección de líneas posteriores de hormonoterapia viene determinada por el beneficio obtenido en la línea previa y por el tipo de tratamiento hormonal empleado, pero uno de los pilares en la elección del tratamiento son tanto la supervivencia como la calidad de vida.

En 2015, el palbociclib recibió la aprobación acelerada de la FDA con base en la evidencia de un estudio clínico de fase II (PALOMA-1) (6) (Fig. 1). La FDA otorga aprobaciones aceleradas con base en evidencia preliminar que muestra que una terapia nueva responde a una necesidad clínica insatisfecha. Posteriormente confirmó dichos datos de eficacia con un estudio de fase III, con lo que logró la aprobación regular.

Tanto ribociclib como palbociclib y abemaciclib funcionan al inhibir las moléculas que ayudan a controlar la división celular llamadas cinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. Estas enzimas se encuentran generalmente en cantidades mayores de lo normal en las células de cáncer de mama. La aprobación extendida de palbociclib se basa en un estudio de fase III (llamado PALOMA-2) (7) de 666 mujeres con CMMRH+ HER2-, que fueron asignadas aleatoriamente a recibir palbociclib más letrozol o un placebo más letrozol. En comparación con el placebo, el palbociclib extendió la mediana de supervivencia sin progresión casi 10 meses: de 15 meses en el grupo del placebo a 25 meses en el grupo de palbociclib. Cerca del 55 % de las pacientes del grupo de palbociclib y del 44 % del grupo del placebo tuvieron una reducción mensurable del tumor después del tratamiento.

La aprobación de ribociclib se basó en los resultados provisionales de un estudio de fase III (Monaleesa-2) (8) con 668 mujeres posmenopáusicas con CMM RH+ HER2- que no habían recibido tratamiento previo para el cáncer en estado avanzado. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a recibir ribociclib más el inhibidor de la aromataasa letrozol (Femara®) o un placebo, además de letrozol. Después de 18 meses de seguimiento, la supervivencia sin progresión fue del 63 % para el grupo de ribociclib y del 42 % para el grupo del placebo. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de casi 15 meses en el grupo del placebo y no se había alcanzado todavía en el grupo del ribociclib al tiempo del análisis. Aproximadamente el 53 % de las pacientes en el grupo de ribociclib y el 37 % del grupo del placebo respondieron, es decir, tuvieron una reducción mensurable del tumor después del tratamiento. Recientemente se han publicado los datos de supervivencia del estudio Monaleesa-2 que demuestran un aumento de la SG en las pacientes que recibieron ribociclib con letrozol (9).

Los eventos adversos más comunes para las pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de ciclina, como ribociclib y palbociclib, fueron la neutropenia, náuseas e infecciones. La neutropenia o leucopenia es un efecto secundario de la inhibición de CDK4/6 en los glóbulos blancos.

El palbociclib también se ha aprobado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico tras una primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada con inhibidores de aromataasa y para aquellas pacientes que progresan durante el tratamiento ayudante con inhibidores de aromataasa (PALOMA-3).

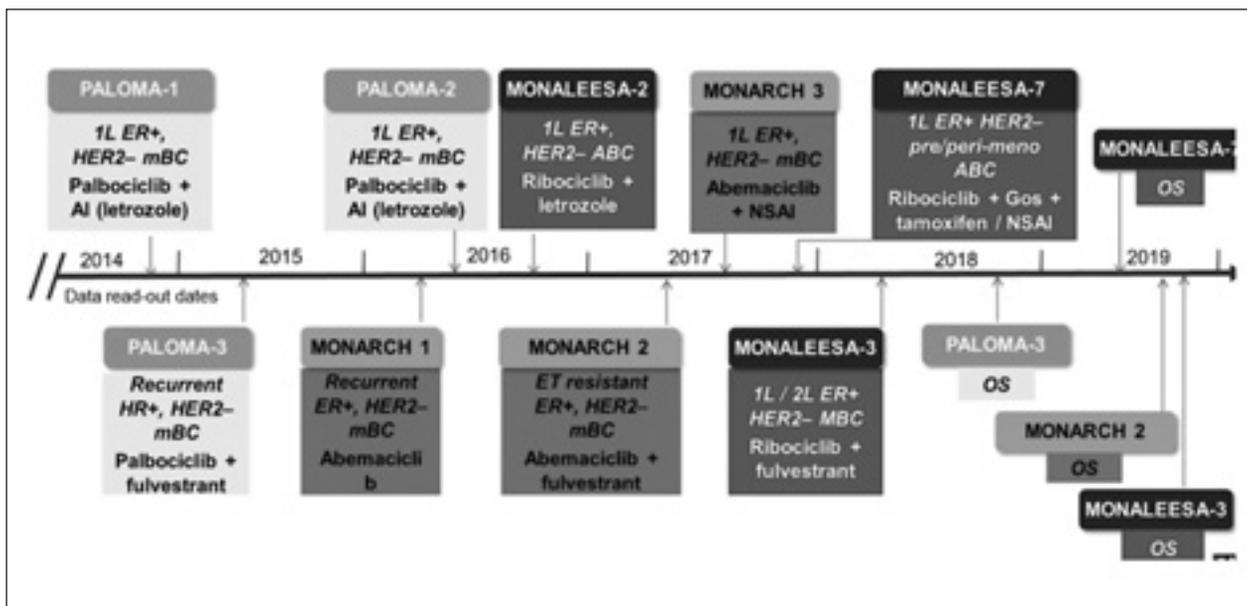


Fig. 1.

Abemaciclib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6) y de la ciclina 9. Los ensayos pivotaes que evaluaron la eficacia y la seguridad de abemaciclib se incluyeron en el programa MONARCH. El estudio MONARCH-3 (10) es un ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia de abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas con RH+ y receptor HER2(-) que presentaban recurrencia local o regional o cáncer de mama metastásico, cuya enfermedad avanzada no había sido previamente tratada. La variable principal del estudio fue la SLP. La rama de abemaciclib obtuvo un aumento significativo en la SLP. El ensayo clínico de fase III MONARCH-2 presentó un diseño doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el uso de abemaciclib en combinación con fulvestrant, pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+ y HER2- previamente tratadas con terapia endocrina. El objetivo principal del estudio fue la SLP. Este ensayo también demostró un aumento en la SLP a favor de la rama con abemaciclib. En cuanto a tolerabilidad, presenta un aumento en la incidencia de diarrea, de neutropenia y de eventos tromboticos. Por tanto, abemaciclib ha demostrado incrementar la SLP y la SG en pacientes con carcinoma de mama avanzado tanto en primera línea en combinación con inhibidores de la aromatasa como en pacientes pretratadas asociado a fulvestrant.

Recientemente se han publicado los datos del estudio RIGHT, un ensayo de fase II aleatorizado con pacientes con carcinoma de mama avanzado y criterios de enfermedad agresiva en el que se evidencia el beneficio

de la asociación de ribociclib con terapia endocrina como primera línea de tratamiento con respecto a quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2020. Disponible en: www.iarc.fr
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022.
4. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol* 2016;27(5):926-33.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
6. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
8. 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(18):1738-48.
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(8):1015-24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
10. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46.

Evolución del tratamiento anti-HER2 en el cáncer de mama metastásico

JESÚS GARCÍA MATA, PAULA SAMPEDRO DOMARCO, RENATA C. ÁLVAREZ LLOSA, DAVID ARIAS RON, SOLEDAD CAMESELLE GARCÍA, NOELIA GARCÍA CID, MORGANA PÉREZ FOJO, JACOBO PÉREZ ABAD, LETICIA IGLESIAS REY, JESÚS GARCÍA GÓMEZ

Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

INTRODUCCIÓN

La sobreactivación de la vía HER2 es un hecho biológico que ocurre en el 15-20 % de los cánceres de mama y asocia una mayor agresividad. Desde que se ha conocido este fenómeno y hemos aprendido a identificarlo, han ido introduciéndose en los últimos años numerosas drogas que han conseguido el hito de cambiar la historia natural de estas pacientes. Por un lado, vemos con alivio cómo las medianas de supervivencia van incrementándose progresivamente hasta niveles inalcanzables hasta hace pocos años. Por otra parte, asistimos con esperanza a la posibilidad de cronificar la enfermedad en un número cada vez mayor de mujeres.

Los dos mecanismos básicos de acción de estas moléculas han sido actuar sobre el dominio extracelular del receptor HER2 o bien sobre el dominio tirosina-cinasa intracelular para inactivar la vía de señalización.

Analizaremos a continuación de forma breve cuáles han sido estas drogas y cómo han ido introduciéndose a lo largo de los años.

ANTICUERPOS ANTI-HER2

TRASTUZUMAB

Fue el primer anticuerpo monoclonal anti-HER2 que se introdujo en la clínica y, por lo tanto, el que demostró que la estrategia era eficaz en la lucha contra este subtipo de cáncer de mama. En el año 2001 Slamon publicó el artículo en el que se demostraba que en pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado que sobreexpresaban HER2 no tratadas previamente asociar trastuzumab a quimioterapia (con antraciclinas o paclitaxel) mejoraba todas las variables de eficacia: el porcentaje de respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la su-

pervivencia global (SG). Se comprobó que el incremento en la mediana de supervivencia era de casi 5 meses (25,1 frente a 20,3), lo que supuso un verdadero hito que cambió la historia natural de esta enfermedad. También se comprobó que uno de los efectos secundarios específicos del trastuzumab es la cardiotoxicidad (1,2).

Posteriormente, numerosos estudios reprodujeron este beneficio asociando diferentes citostáticos tanto en monoterapia como en combinación (taxanos, vinorelbina y derivados de platino).

PERTUZUMAB

Se trata de otro anticuerpo monoclonal dirigido frente al dominio extracelular de HER2 cuyo principal mecanismo de acción es impedir la formación de heterodímeros del receptor (dependiente de la presencia de ligando), a diferencia de trastuzumab, que bloquea la formación de homodímeros (independiente de la presencia de ligando). Por ello, se pensó que combinarlos podría ser una buena estrategia, lo que se demostró en el estudio Cleopatra, publicado en el año 2012. Se comprobó que el empleo de trastuzumab + pertuzumab con docetaxel frente a trastuzumab + docetaxel incrementaba la mediana de supervivencia libre de progresión desde 12,4 a 18,5 meses, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 38 % (3).

Más recientemente se han actualizado y se han publicado los datos de supervivencia global: se ha obtenido en el brazo del doble bloqueo una mediana de 56,5 meses frente a los 40,8 del brazo control, un beneficio espectacular nunca obtenido previamente en cáncer de mama (4).

Desde la publicación de este estudio, el uso de taxano en combinación con trastuzumab + pertuzumab es el tratamiento estándar de primera línea.

INHIBIDORES TIROSINA-CINASA

Otra estrategia para frenar a la célula tumoral que sobreexpresa HER2 es inhibir el dominio tirosina-cinasa con la consiguiente inactivación de la cascada de señalización intracelular. Se han ensayado 3 moléculas en este escenario clínico: lapatinib, neratinib y tucatinib.

LAPATINIB

En 2006 se publicó el estudio que comparaba, en pacientes previamente tratadas con quimioterapia y trastuzumab, capecitabina con lapatinib + capecitabina. Se demostró que la combinación aumentaba la supervivencia libre de progresión de 4,4 a 8,4 meses, con una reducción del riesgo del 66 % (5).

NERATINIB

En el estudio NALA se comprobó que, en pacientes pretratadas, la combinación de neratinib + capecitabina incrementaba la SLP de 6,6 a 8,8 meses frente a lapatinib + capecitabina. También se detectó un incremento significativo de la diarrea en el brazo de neratinib (6).

TUCATINIB

El estudio HER2CLIMB comparó tucatinib + trastuzumab + capecitabina frente a placebo + trastuzumab + capecitabina en pacientes que habían recibido varias líneas de tratamiento y se obtuvo un incremento tanto de la SLP (5,6 frente a 7,8 meses) como de la SG, con una reducción del riesgo del 34 %. En el grupo de pacientes portadoras de metástasis cerebrales la SLP a 1 año era del 25 % cuando recibieron la combinación con tucatinib frente al 0 % en el otro brazo (7).

ANTICUERPOS CONJUGADOS

Otra estrategia más reciente es el empleo de conjugados formados por un anticuerpo que lleva asociado mediante un enlace específico un citostático. En cáncer de mama se han ensayado hasta el momento T-DM 1 y trastuzumab deruxtecán.

T-DM1 (TRASTUZUMAB EMTANSINA)

Se trata de un conjugado compuesto por trastuzumab, un enlace tioéter y el agente antimicrotúbulo DM1.

Una vez demostrado el beneficio de la combinación lapatinib + capecitabina como tratamiento de rescate

en segunda línea (tras quimioterapia + trastuzumab) se planteó el potencial de T-DM1 en ese escenario. El estudio Emilia comparó T-DM1 con capecitabina + lapatinib y demostró un incremento tanto en la SLP (la mediana mejoró desde los 6 hasta los 10 meses) como en la SG (que pasó de 25 a 31 meses), un beneficio muy relevante desde el punto de vista clínico que posicionó a este conjugado como tratamiento estándar de segunda línea (8).

TRASTUZUMAB DERUXTECÁN

En este caso, el conjugado está compuesto por trastuzumab, un enlace tetrapéptido y un inhibidor de topoisomerasa I.

Tras comprobar en pacientes muy pretratadas su eficacia en cáncer de mama metastásico HER2 positivo, se planteó el estudio Destiny Breast 03, en el que se comparaba T-DM1 con trastuzumab deruxtecán en segunda línea. Los resultados de este estudio son realmente espectaculares, ya que, frente al tratamiento más eficaz en este escenario, trastuzumab deruxtecán consigue un incremento en la SLP de más de 20 meses (6,8 frente a 28,8), con una reducción del riesgo del 67 % (HR 0,33, 0,26-0,43). También se incrementa la SG, aunque los datos todavía son inmaduros para este objetivo (HR 0,64, 0,47-0,87) (9).

Con base en estos resultados, trastuzumab deruxtecán queda posicionado como el nuevo tratamiento estándar de segunda línea desplazando a T-DM1.

MARGETUXIMAB

Es un anticuerpo similar a trastuzumab, pero con una región Fc modificada para conseguir una mayor afinidad por el receptor activador de HER2. En el estudio SOPHIA, en pacientes que habían recibido más de dos líneas de tratamiento anti-HER2 se comprobó que margetuximab incrementa la SLP frente a trastuzumab + quimioterapia con datos similares de SG (10).

Por lo tanto, desde la publicación del trabajo de Slamon, en las dos últimas décadas hemos conseguido importantes avances en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Las nuevas opciones terapéuticas han mejorado de forma espectacular la supervivencia de las pacientes y acercan cada vez más la posibilidad de que la enfermedad pueda cronificarse en muchas de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Schott AF. Systemic treatment for HER2 positive metastatic breast cancer. Up to Date 2023.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER 2 for Me-

- tastatic Breast Cancer that Overexpress HER 2.N Eng J Med 2001;344(11):783-92.
3. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Eng J Med 2012;366(2):109-19.
 4. Swain S, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.N Eng J Med 2015;372:724-34.
 5. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Eng J Med 2006;355:2733-43.
 6. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus Capecitabine versus Lapatinib plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated with > 2 HER-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. J Clin Oncol 2020;38:3138-49.
 7. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib,Trastuzumab and Capecitabina for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Eng J Med 2020;382:597-609.
 8. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab Emtansina versus capecitabine plus lapatinib in patients previously treated HER2 positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:732-42.
 9. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03,a randomized,open label,phase 3 trial. Lancet 2023;401:105-17.
 10. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021;7:573-84.

Valor de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo estadio avanzado

FERNANDO MORENO ANTÓN

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

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) presenta mayor inestabilidad genómica que los carcinomas luminales. La inestabilidad genómica y, por tanto, la mayor carga mutacional, dan lugar a un aumento de antígenos tumorales, lo que induce una mayor respuesta inmune (1). Basándose en esta activación del sistema inmune en CMTN se han desarrollado diferentes estudios de fase I y II que evalúan el tratamiento en monoterapia con el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab y los anticuerpos anti-PD-L1 atezolizumab, durvalumab y avelumab. Los resultados de estos estudios muestran un bajo porcentaje de respuesta, algunas de ellas duraderas. El porcentaje de respuestas es mayor en tumores PD-L1+ y en pacientes tratados en líneas más precoces (2).

En la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel en pacientes con CMTN el porcentaje de respuesta alcanzó el 39,4 % y unas medianas de SLP y SG de 5,5 y de 14,7 meses, respectivamente (3). Estos resultados sugieren la capacidad de la quimioterapia de favorecer la muerte celular mediada por el sistema inmune y justificaron el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados de inmunoterapia en asociación con quimioterapia.

El IMPassion 130 es un estudio de fase III que aleatorizó (1:1) a 902 pacientes con CMTN a recibir atezolizumab frente a placebo en combinación con nab-paclitaxel. Los dos objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP (en la población con intención de tratar y el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1+) y en SG (en la población con intención de tratar, y en caso de demostrarse diferencias significativas, en el subgrupo PD-L1+). El tratamiento con atezolizumab se asoció a una mejoría en SLP tanto en la población con intención de tratar (7,2 frente a 5,5 meses, HR 0,8; $p < 0,001$) como en la población PD-L1+ (7,5 frente a 5 meses, HR 0,62; $p < 0,001$). El análisis de SG en la población con intención de tratar no mostró diferencias significativas (21,3 frente a 17,6 meses,

HR 0,84; $p = 0,08$). Debido al diseño jerárquico del estudio, no pudo realizarse una comparación formal en la población PD-L1+. No obstante, en el momento de ese primer análisis, se observa una mediana de SG de 25 meses en el grupo de pacientes tratadas con atezolizumab frente a 15,5 meses en el grupo de pacientes tratadas con placebo (HR 0,62; IC 95 %, 0,45-0,86). Estos datos han sido confirmados en el segundo análisis, con mayor seguimiento y número de eventos: se ha alcanzado una mediana de SG de 25 y 18 meses para las pacientes con tumores PD-L1+ tratadas con atezolizumab y placebo, respectivamente (HR 0,71; IC 95 %, 0,54-0,93) (4).

Sin embargo, la combinación de paclitaxel y atezolizumab en el estudio IMPASSION 131 no ha demostrado mejorar la SLP frente a paclitaxel en pacientes con CMTN PD-L1+ (6 meses frente a 5,7; HR 0,82, $p = 0,2$). Además, se ha observado en el análisis intermedio una tendencia negativa en la población PD-L1+ en la SG (22,1 meses en el brazo de atezolizumab frente a 28,3 meses en el brazo de placebo; HR 1,12 (IC 95 %, 0,76-1,65) (5).

El ensayo de fase III KEYNOTE-355 aleatorizó a 847 pacientes a recibir pembrolizumab o placebo en combinación con nab-paclitaxel, paclitaxel o carboplatino/gemcitabina. Los objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP y la SG en la población de tumores con expresión de PD-L1 ($CPS \geq 10$ y $CPS \geq 1$) y en la población general. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia mejoró significativamente la SLP en pacientes con $CPS \geq 10$ (9,7 meses frente a 5,6; HR 0,65, $p = 0,0012$) (6). Más recientemente se han presentado los resultados de SG, que muestran cómo en las pacientes con $CPS \geq 10$ la administración de pembrolizumab aumenta la mediana de SG de 16,1 frente a 23 meses (HR 0,73; IC 95 %, 0,55-0,95; $p = 0,0093$) (7).

De este modo, la administración de pembrolizumab en combinación con taxanos o carboplatino/gemcitabi-

na, así como atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, son el tratamiento de elección en CMTN PD-L1+. Están en marcha diferentes ensayos que evalúan distintas combinaciones con quimioterapia y terapias dirigidas y nuevos agentes dirigidos al sistema inmune, así como estudios de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia que contribuirán a una mejor selección de pacientes candidatas.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Tejido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10(Suppl.1):31-9.
2. Malhotra MK, Emens LA. The evolving management of metastatic triple negative breast cancer. *Semin Oncol* 2020;47(4):229-37.
3. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA* 2019;5(3):334-42.
4. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59.
5. Miles DW, Gligorov J, Andre F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *ESMO Virtual Congress 2020*;LBA 15.
6. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):1000.
7. Rugo H, Cortés J, Cescon D. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Congress 2021*. Abstract LBA16.

Mejorando la supervivencia en cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea

MARTA AMANN ARÉVALO, ALFONSO LÓPEZ DE SÁ, JOSÉ ÁNGEL GARCÍA-SÁENZ

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Una de cada ocho mujeres presentará un carcinoma de mama si tenemos en cuenta la incidencia acumulada de esta patología a lo largo de la vida de una mujer (1). La gran mayoría de estas personas sufrirá esta enfermedad en estadios tempranos, que son aquellos en los que es posible revertir la salud con tratamientos específicos, mientras que alrededor de un 8 % de los casos se presentará en una fase muy avanzada en el momento del diagnóstico. Desgraciadamente, una de cada cuatro personas a las que hemos intentado curar inicialmente experimentará recurrencias sistémicas de la enfermedad que pueden comprometer su vida. Por lo tanto, por estas razones de incidencia, prevalencia y pronóstico, el cáncer de mama representa un problema de salud pública de primera magnitud.

El conocimiento de la biología nos ha permitido conocer que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes subtipos moleculares, los cuales difieren en su forma de presentación, en su historia natural, en su pronóstico y en la probabilidad de que respondan o no a determinadas terapias específicas. Uno de estos tipos es el cáncer de mama denominado triple negativo (CMTN) (2).

La dificultad para revertir la enfermedad en los estadios iniciales o para aumentar la calidad de vida y la supervivencia en el estadio metastásico reside, por tanto, en que nos hallamos ante un grupo heterogéneo y biológicamente agresivo de enfermedades de las que, hasta hace apenas unos años, adolecíamos de tratamientos sistémicos adecuados, salvo la quimioterapia antineoplásica y los tratamientos locales. La investigación y la innovación en este escenario, basadas en un profundo conocimiento de la biología del cáncer de mama, nos está permitiendo desarrollar agentes terapéuticos de precisión que están mejorando el control de esta entidad.

En la primera línea de la enfermedad avanzada el desarrollo clínico y la aprobación de agentes más específicos, como, por ejemplo, la inmunoterapia (pembrolizumab o atezolizumab) en combinación con la primera línea de qui-

mioterapia antineoplásica (3-4) o sacituzumab govitecán (SaGov) en líneas sucesivas del cáncer metastásico triple negativo, han supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de estas neoplasias. Además, los inhibidores de la PARP han demostrado ser eficaces y seguros en mujeres con tumores asociados a mutaciones germinales patogénicas de BRCA (5).

Uno de los avances más notables en el tratamiento del CMTN ha sido la introducción de los anticuerpos conjugados (ADC) a la práctica clínica habitual. SaGov es un conjugado de un anticuerpo humanizado que vehiculiza al citostático SN-38 (derivado del irinotecán) hacia una diana terapéutica específica de la membrana de la célula tumoral (Trop-2) (6). Este estudio permitió la aprobación de SaGov y, por lo tanto, ya es una realidad en mujeres con CMTN que hubieran presentado progresión de su enfermedad tras dos tratamientos sistémico previos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España; 2022.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-5.
3. Schmid P, Rugo HS, Adams, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:44-59.
4. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817-28.
5. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-33.
6. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41.

Cáncer y vitamina D: ¿qué necesitamos saber en oncología?

ESTEBAN JODAR GIMENO

Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario QuirónSalud. Pozuelo de Alarcón, Madrid. Hospital Ruber Internacional. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Europea de Madrid. Madrid

El sistema hormonal D no cumple criterios para ser denominado una vitamina. Es más bien un sistema hormonal de funcionamiento complejo y más similar a las hormonas esteroideas que modulan la expresión de hasta el 5 % de nuestros genes.

Su función fisiológica fundamental y más conocida es favorecer la absorción eficiente del calcio en el tracto intestinal y su deficiencia se ha ligado, en este sentido, a un mayor riesgo de aparición de osteoporosis y de fracaso a su tratamiento, por lo que deben garantizarse unas adecuadas concentraciones de 25(OH) vitamina D sérica, que es el reservorio del sistema (mayores de 30 ng/dL).

A principios del siglo xx comenzó a observarse la asociación de la vitamina D con una disminución del riesgo de mortalidad total y de riesgo de cáncer en estudios epidemiológicos.

Se evidenció en un inicio que, en aquella población con una alta exposición solar a los rayos UV-B, presentaba un incremento significativo en la incidencia de algunos tipos de cáncer de piel, pero con una disminución en la incidencia y en la mortalidad de algunos tumores sólidos, como el cáncer colorrectal, el de mama o el de próstata.

Con estos hallazgos, junto a datos experimentales sobre su efecto en el ciclo celular (en la diferenciación y en la proliferación celular) y los efectos inmunomoduladores (potenciando la inmunidad innata, pero modulando a la baja la inmunidad adquirida), se pusieron en marcha estudios observacionales en los que se demuestra el efecto protector del consumo oral dietético de calcio y de vitamina D en algunas neoplasias malignas.

El efecto antineoplásico de la hormona D en múltiples estudios *in vitro* y en modelos murinos se ha demostrado al reducir el comportamiento agresivo de las células neoplásicas. Sin embargo, los resultados

obtenidos en los estudios en humanos muestran un efecto en la señalización en la progresión del cáncer, pero no en el proceso de carcinogénesis.

Con estos resultados, no puede concluirse un beneficio en la prevención primaria de las neoplasias malignas.

Existe información muy variable en la literatura, ya que los estudios muestran importantes variaciones con respecto al sexo, la edad, el grupo étnico, los niveles séricos de 25(OH)D y la dosis administrada de hormona D, así como los tipos de cáncer evaluados, incluyendo el de mama, el de ovario o el CCR, entre otros.

En cualquier caso, algunos metaanálisis (no todos) han demostrado beneficios de concentraciones mayores de 25(OH) vitamina D sérica y de suplementos de vitamina D en la mortalidad y en el control de diferentes cánceres, incluso una mejor respuesta a los tratamientos o a la resensibilización.

No obstante, estos resultados incentivaron la realización de ensayos clínicos para valorar el efecto directo de los suplementos de vitamina D en sujetos aparentemente sanos sobre la reducción de la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes, la enfermedad cardiovascular o el cáncer, que han incluido una mayoría de sujetos no insuficientes en hormona D o ya tratados con suplementos. Por lo tanto, no es sorprendente que estos estudios clínicos no hayan arrojado resultados favorables.

Con todos estos datos en nuestras manos (tendencia a una disminución en la mortalidad cáncer específica de ciertas neoplasias sin claro efecto en ensayos clínicos), puede recomendarse la utilización de suplementos de hormona D como colecalciferol, ergocalciferol o calcifediol animados a lograr valores de 25(OH) vitamina D de al menos 20 ng/dL y, óptimamente, superiores a 30-40 ng/dL.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(2):96-110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z
2. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendations on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2021;13(2):84-97. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200007
3. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
5. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1809944

Seguridad e interacciones en el tratamiento de la trombosis en el paciente con cáncer

ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Universidad Complutense de Madrid. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han convertido en el tratamiento de elección de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) asociada a cáncer. Actualmente, estos fármacos son recomendados con el mayor nivel de evidencia por las principales guías terapéuticas nacionales e internacionales; incluso en alguna de ellas, como la guía de la American Society of Hematology (ASH) (1), se recomiendan los ACOD por encima de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento a corto plazo de la ETV en pacientes con cáncer (de 3 a 6 meses). Esta nueva indicación se ha basado fundamentalmente en 4 ensayos clínicos aleatorizados de fase III con tres de los cuatro ACOD disponibles: edoxabán (HOKUSAI) (2), rivaroxabán (SELECT-D) (3) y apixabán (Caravaggio y ADAM) (4,5).

En 2022 se publicó el último metaanálisis que aborda la eficacia y la seguridad de los ACOD (6) en la ETV asociada a cáncer. Este metaanálisis incluye los cuatro estudios previamente comentados junto con otros dos ensayos clínicos aleatorizados de menor tamaño y de menor calidad metodológica, presentados ambos en 2021 (CANVAS y CASTA DIVA) (7,8). Con estos seis estudios se demuestra una reducción del 37 % de eventos tromboembólicos venosos recurrentes cuando se emplean ACOD en comparación con las HBPM: *Risk Ratio* (RR), 0,67; intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %, 0,52-0,85), $p = 0,001$. Esta reducción en la recurrencia de ETV no se acompaña ni de un incremento significativo de los sangrados mayores (RR 1,17, IC 95 %, 0,82-1,67, $p = 0,39$) ni de la mortalidad (RR 1,02, IC 95 %, 0,89-1,16, $p = 0,80$), pero sí de los sangrados no mayores clínicamente relevantes (RR 1,66, IC 95 %, 1,31-2,09, $p < 0,0001$). La principal preocupación que surgió desde la publicación de los primeros ensayos clínicos con el empleo de los ACOD ha sido la seguridad, específicamente

en relación con los sangrados a nivel del tracto gastrointestinal y genitourinario, y en cuanto al tipo de cáncer de los tumores digestivos y genitourinarios. Sin embargo, no parece que todos los ACOD presenten el mismo perfil de seguridad. Edoxabán y rivaroxabán se han asociado a un incremento significativo de los sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes. En el estudio SELECT-D tuvo que pararse el reclutamiento a mitad del estudio de los tumores esofagogástricos por un desequilibrio significativo de los sangrados mayores (rivaroxabán, 36 % frente a dalteparina, 12 %). Por el contrario, apixabán, tanto en el estudio Caravaggio como en el estudio ADAM, no demostró ningún incremento de los sangrados mayores ni en el tracto GI, GU ni tampoco en los tumores digestivos ni GU. Únicamente se demostró en ambos estudios una tendencia a mayor incidencia de sangrados no mayores clínicamente relevantes, pero sin alcanzar la significación estadística. A continuación, se detallan los resultados de un análisis pormenorizado del estudio Caravaggio. Estos datos proceden de la publicación original y de seis subanálisis publicados posteriormente. En todos ellos se demuestra que apixabán parece una alternativa igual de eficaz y de segura que las HBPM en los diferentes contextos oncológicos.

SANGRADOS GLOBALES

En la población global del estudio la incidencia de sangrados mayores fue del 4,0 % para la rama de dalteparina y del 3,8 % para apixabán (*hazard ratio* [HR] 0,82, IC 95 %, 0,40-1,69; $p = 0,60$). En un análisis *post hoc* se describieron los sangrados mayores GI. De nuevo, no se observaron diferencias entre las dos modalidades de tratamiento: HBPM de 1,7 % frente a apixabán (1,9 %) (HR 1,05, IC 95 %, 0,44-2,50, $p = NS$).

TIPO DE CÁNCER: SEGURIDAD

En ninguno de los tumores analizados apixabán incrementó de forma significativa el riesgo de sangrado mayor respecto a dalteparina, incluyendo los tumores GU (6,1 % frente a 8,2 %, respectivamente) y GI (4,8 % en las dos ramas) (Fig. 1). Aproximadamente un tercio de los pacientes (32,5 %) incluidos en el estudio Caravaggio estaban diagnosticados de cáncer digestivo. Dos publicaciones (Agnelli *et al.* y Agnelli *et al.*) (9,10) realizaron una descripción detallada de los sangrados en los tumores digestivos:

- Sangrado mayor GI en tumores GI: 3,7 % con apixabán frente al 3,2 % con dalteparina.
- Sangrado no mayor clínicamente relevante en tumores GI: apixabán, 10,1 % frente al 3,7 % con dalteparina.
- Sangrado no mayor clínicamente relevante GI en tumores GI: 8,0 % con apixabán frente al 7,5 % con dalteparina.
- Sangrado mayor en cáncer colorrectal: apixabán, 4,1 % frente al 5,3 % con dalteparina.
- Sangrado mayor en cáncer digestivo superior (esofagogástrico): apixabán, 8,7 % frente al 9,7 % con dalteparina.

El tumor GI no operado se ha asociado con un incremento notable del riesgo de sangrado en comparación con los tumores GI con primario resecado. En Caravaggio se desarrolló un análisis específico de los sangrados mayores en función de si estaban resecados o no:

- Cáncer colorrectal, sangrado mayor:
 - Resecado: apixabán, 0 % frente al 0 % con dalteparina.

- No resecado: apixabán, 5,7 % frente al 7,1 % con dalteparina.
- Cáncer digestivo superior, sangrado mayor:
 - Resecado: apixabán, 0 % frente al 0 % con dalteparina.
 - No resecado: apixabán, 11,1 % frente al 10,3 % con dalteparina.

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD: SEGURIDAD

Se analizó específicamente el impacto del estadio (enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica) en la incidencia de sangrados mayores en el ensayo clínico Caravaggio sin que se observaran diferencias entre apixabán y dalteparina en ninguno de los tres estadios analizados (11).

INSUFICIENCIA RENAL: SEGURIDAD

La insuficiencia renal se asocia a un incremento del riesgo de sangrados y de recurrencia de ETV durante la terapia anticoagulante. El estudio Caravaggio permitió la inclusión de pacientes con un filtrado glomerular de hasta 30 ml/min/1,73 m². Los pacientes con insuficiencia renal moderada, con filtrado glomerular 30-59 mL/min, tuvieron un mejor perfil de sangrados mayores cuando recibieron apixabán en comparación con dalteparina, y este resultado fue similar a la población global del estudio (> 60 mL/min): apixabán, 3,6 % frente al 4,3 % con dalteparina ($p = 0,8819$ para interacción) (12).

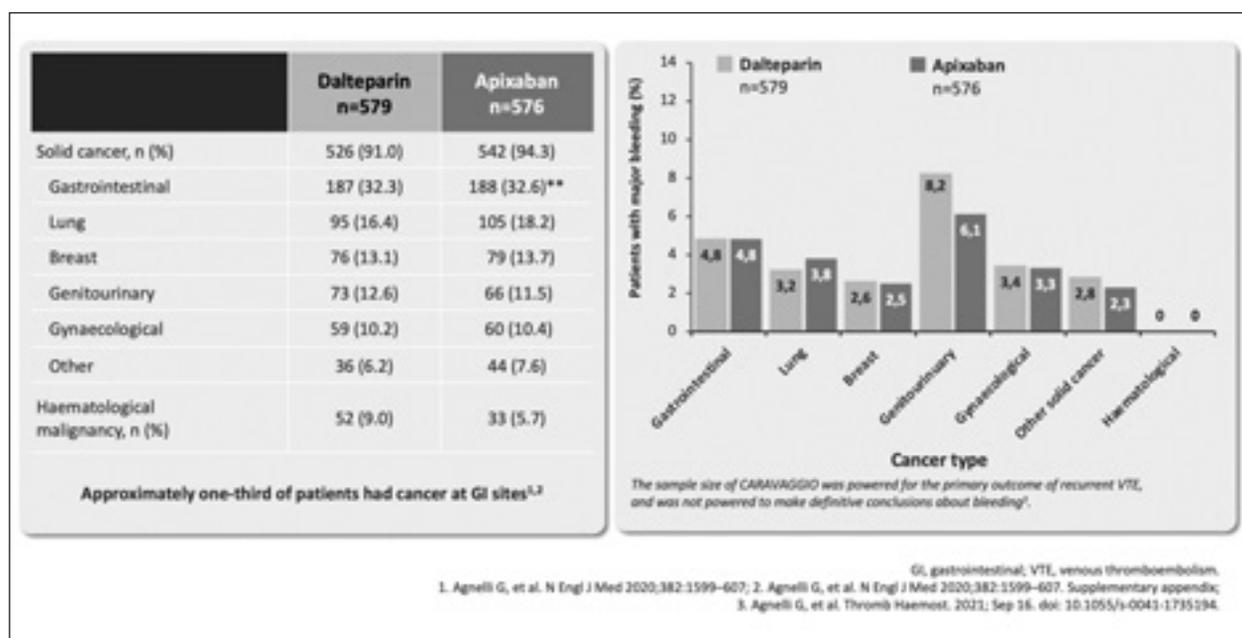


Fig. 1. Análisis de subgrupos. Ensayo clínico Caravaggio: tipo de tumor y sangrado mayor.

TIPO DE EVENTO (INCIDENTAL Y SINTOMÁTICO):
SEGURIDAD

El tipo de evento no influyó ni tuvo ningún impacto en la seguridad en relación con el empleo de apixabán frente a dalteparina (13).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Globalmente no se recomienda el empleo de los ACOD de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 y la glicoproteína P. En este sentido, todas las guías clínicas recomiendan un análisis específico de interacciones farmacológicas antes del inicio de un tratamiento con ACOD (14) tanto en paciente con cáncer o sin cáncer. Sin embargo, la información disponible sobre interacciones farmacológicas en el paciente con cáncer es escasa. El único ensayo clínico que ha publicado un análisis de interacciones farmacológicas es el estudio Caravaggio, el cual no excluyó ningún tipo de fármaco oncológico dentro del estudio. No se observó ningún tipo de interacción ni en términos de eficacia (recurrencia de ETV) ni de seguridad (sangrado mayor ni mortalidad) tanto en la población global del estudio como en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento con inductores/inhibidores modera-

dos de la glicoproteína P y del CYP3A4 (15) (Fig. 2). Tampoco se observó ninguna interacción significativa con diferentes fármacos antitumorales: quimioterapia clásica (diferentes familias de citostáticos), inmunoterapia, biológicos y fármacos dirigidos, antiangiogénicos, anticuerpos monoclonales, hormonoterapia y antieméticos (aprepitant/netupitant). La principal limitación de este análisis es el escaso número de pacientes y la gran heterogeneidad existente en los tratamientos aplicados. A pesar de esta limitación, es de destacar esta primera señal de seguridad que sugiere que, de las diversas interacciones farmacológicas descritas, puede que no todas sean clínicamente relevantes. Actualmente, los fármacos con mayor potencial de interacción son: enzalutamida, apalutamida y mitotane. Las nuevas herramientas de inteligencia artificial pueden ser claves a la hora de analizar y de desarrollar nuevos estudios en el campo de las interacciones farmacológicas con los ACOD y los fármacos antitumorales. Por último, no debe olvidarse que la posología de los fármacos antitumorales puede tener un impacto muy significativo en el riesgo de interacción con los ACOD. El riesgo es claramente menor con fármacos antitumorales con vida media corta y administraciones cada 3-4 semanas frente a fármacos de administración diaria continua (mayor riesgo potencial de interacción).

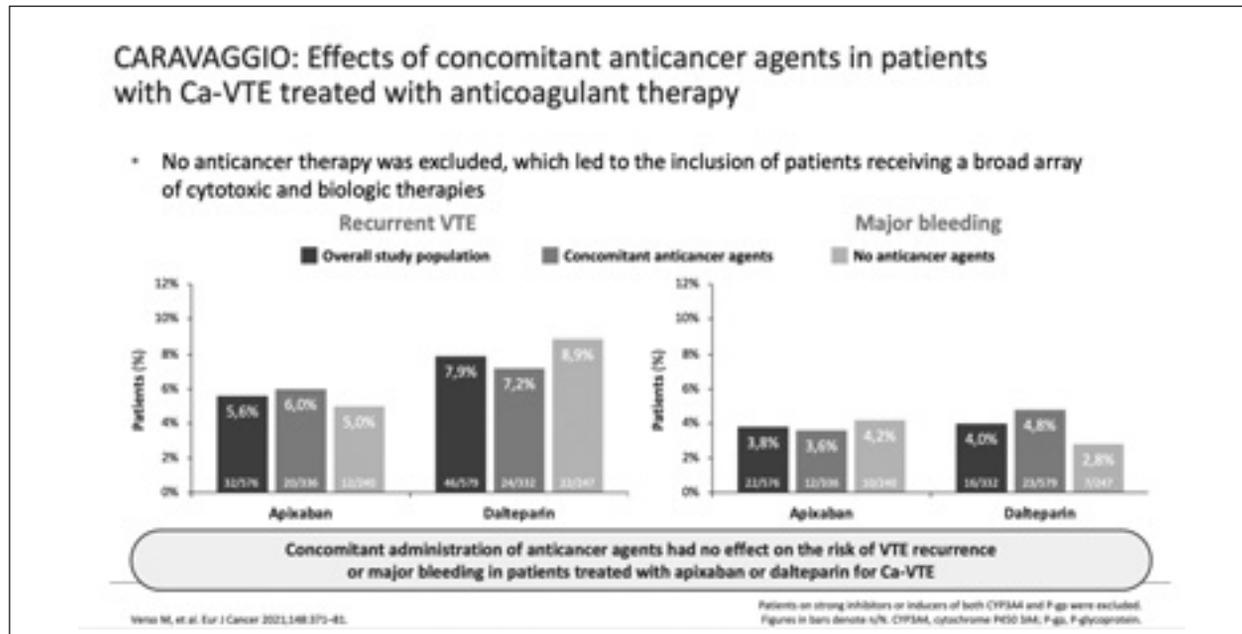


Fig. 2. Interacciones farmacológicas en la población global del estudio Caravaggio.

CONCLUSIONES

Los ACOD se han asociado con un incremento del riesgo de sangrado, específicamente en tumores GI y GU y localizados en el tracto GI y GU. Sin embargo, el perfil

de seguridad parece ser diferente entre los tres ACOD con evidencia disponible en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer. Apixabán es el que ofrece un mejor perfil de seguridad. Estos resultados son muy consistentes en todos los subgrupos de pacientes analizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927-74.
2. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
3. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
4. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
5. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
6. Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2022;15:69.
7. Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: The CANVAS pragmatic randomized trial. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2021, abstract 12020. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):12020-12020.
8. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest* 2022;161:781-90.
9. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021;121:616-24.
10. Agnelli G, Muñoz A, Franco L, et al. Apixaban and Dalteparin for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *Thromb Haemost* 2022;122:796-807.
11. Verso M, Agnelli G, Muñoz A, et al. Recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with localised, locally advanced or metastatic cancer: an analysis of the Caravaggio study. *Eur J Cancer* 2022;165:136-45.
12. Becattini C, Bauersachs R, Maraziti G, et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2022;107:1567-76.
13. Giustozzi M, Connors JM, Rupérez Blanco AB, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost* 2021;19:2751-9.
14. Farge C, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-47.
15. Verso M, Muñoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371-81.

Vacunación en el paciente oncológico

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

El paciente con cáncer, tanto por la propia enfermedad neoplásica como por los tratamientos que recibe a lo largo de su vida, está habitualmente expuesto a un estado de inmunosupresión que puede condicionar diversas complicaciones. Aunque los datos respecto a las pautas recomendadas de vacunación en el paciente oncológico son conocidos desde hace años, la reciente pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto la importancia de disponer de unas vacunas eficaces y seguras para proteger al paciente oncológico.

En septiembre de 2022 la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicó un documento de posicionamiento acerca de este tema (1). También existe un documento elaborado desde el Ministerio de Sanidad enfocado a las pautas recomendadas de vacunación en pacientes inmunodeprimidos que aborda este mismo asunto (2). A nivel general, se recuerda que debe evitarse la administración de vacunas con virus vivos atenuados en los pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, siempre que sea posible, la vacunación se realizará antes del inicio del tratamiento específico oncológico, al menos dos semanas antes para vacunas inactivadas y cuatro semanas antes para vacunas con virus vivos atenuados.

De forma muy resumida, estas serían las principales recomendaciones para pacientes con cáncer en tratamiento activo:

- Gripe: se recomienda la administración de la vacuna de la gripe con vacunas inactivadas de forma anual antes del inicio de la temporada de la gripe.
- SARS-CoV-2: se recomienda la administración de una dosis de recuerdo de la vacuna frente al SARS-CoV-2 en los pacientes con cáncer en tratamiento activo.
- Neumococo: se recomienda la vacunación frente al neumococo en pacientes con cáncer en tratamiento activo de la siguiente manera (3):

- En aquellos que no han recibido ninguna de las vacunas: vacuna VNC13 seguida de la vacuna VNP23 a partir de las 8 semanas después, aunque de forma óptima transcurrido un año desde la primera.
- En aquellos pacientes que ya habían recibido una dosis de VNP23: se recomienda la administración de 1 dosis de VNC13, y si han pasado más de 5 años desde la primera dosis de VNP23, revacunar con VNP23 al menos 8 semanas tras la administración de VNC13.
- Herpes zóster: se recomienda la vacunación frente al herpes zóster con la vacuna HZ/su (Shingrix®) con 2 dosis separadas 2 meses en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia u otras terapias con riesgo de inmunosupresión (4).
- Triple vírica: se realizará serología de sarampión pretratamiento en caso de no disponer de documentación de haber recibido dos dosis previamente:
 - En caso de negatividad, administrar una dosis al menos cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente). A los 12 meses tras finalizar el tratamiento se realizará una nueva serología y, si es negativa, se administrará una o dos dosis en función de las que recibió antes del tratamiento.
 - En caso de positividad, y siempre que no refiera historia de padecimiento previo, hay que hacer nueva serología a los 12 meses tras el tratamiento y administrar una dosis de vacuna si es negativa.
- Hepatitis B: se aconseja el estudio serológico (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) antes de iniciar el tratamiento, independientemente del estado vacunal previo. Si todos los marcadores son negativos, se administrará una dosis de recuerdo o una pauta

completa en función de las dosis que haya recibido previamente, siempre y cuando pertenezca a un grupo con riesgo incrementado de exposición al virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Posicionamiento SEOM sobre la vacunación de los pacientes con cáncer. Disponible en: https://seom.org/images/Posicionamiento_SEOM_Vacunas_para_oncologos.pdf
2. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Vacunación en grupos de riesgo. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>
3. González-Romo F, Picazo JJ, García A, Labrador M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.
4. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Recomendaciones de vacunación frente al herpes zóster. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf

Largos supervivientes, ¿y ahora qué?

CARMEN BEATO ZAMBRANO¹, ELENA MARÍA BROZOS VÁZQUEZ²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. ²Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Un superviviente de cáncer es cualquier persona con historia de cáncer desde el momento del diagnóstico hasta el resto de su vida. De forma tradicional, se define como *largo superviviente de cáncer* a aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y del tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación. Sin embargo, hoy en día debemos reconsiderar la definición de largo superviviente incluyendo a aquellos pacientes con enfermedad metastásica que pudieran presentar supervivencias superiores a 5 años (1). Así, las guías NCCN del 2022 (2), para definir la población de superviviente del cáncer, se centran en aquellos individuos a los que aplicamos el concepto *continuum of care*, incluyendo el uso de terapias de for-

ma prolongada, en aquellos con cánceres crónicos (enfermedad metastásica de larga evolución) y en aquellos supervivientes tras un manejo radical.

Este cambio de paradigma se debe a que en los últimos hemos asistido a la incorporación de un nuevo perfil de paciente, cada vez más numeroso, que vive con enfermedad metastásica en situación “cronificada”. La irrupción de la inmunoterapia y de la terapia dirigida en el arsenal terapéutico ha sido clave en el establecimiento de este escenario, añadiendo, además, un nuevo perfil de toxicidad, menos intensa de manera aguda, pero en algunos casos tardía, y que da lugar a la necesidad de atención especializada para su manejo (3,4) (Fig. 1).

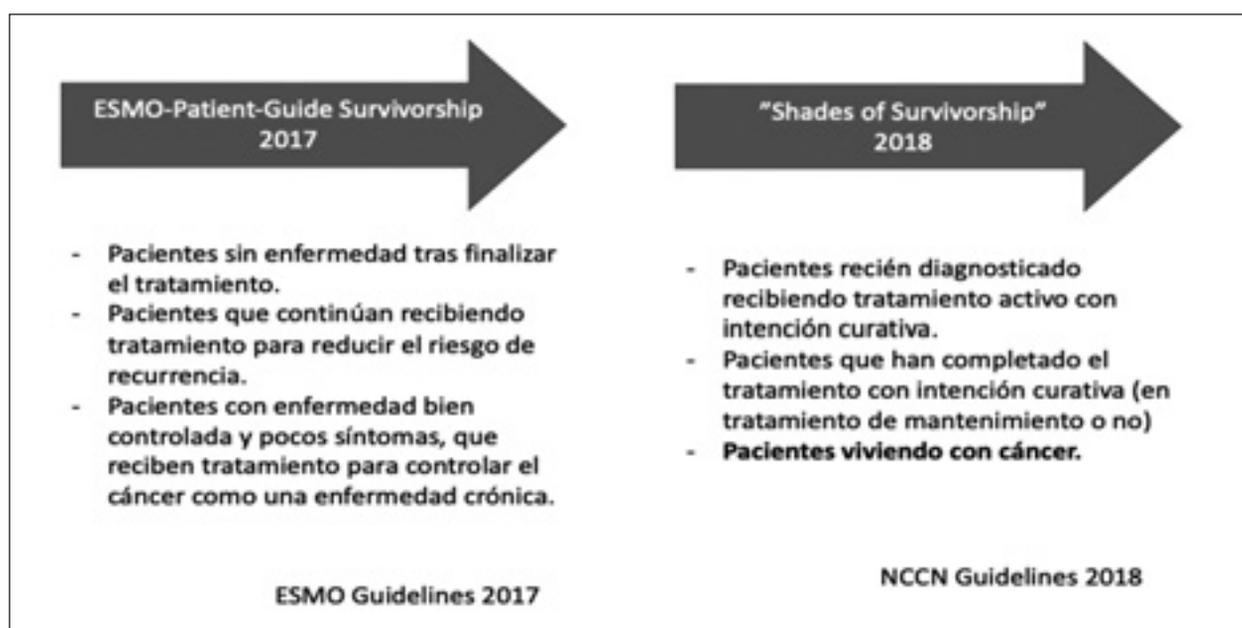


Fig. 1. Cambio de paradigma en la definición de superviviente de cáncer. Elaboración propia.

Esta población presenta necesidades que en muchos casos no están cubiertas por nuestros modelos clásicos de seguimiento. El impacto de esta situación debe ser contemplado atendiendo a la esfera física y mental, a los hábitos de salud, identidad personal y profesional, sexualidad y en los contextos social, espiritual y económico (Fig. 2).

A nivel general, las guías clínicas coinciden en enumerar los estándares mínimos para el cuidado de los supervivientes. Entre ellos, subrayan la importancia de la evaluación y del manejo de los síndromes relacionados con el cáncer, entre los que el dolor es uno de los más temidos y prevalentes, con un impacto negativo en la calidad de vida y en la supervivencia (5,6). Se estima

que un tercio de los pacientes que ha padecido cáncer padece dolor en su etapa como superviviente. En este sentido, el consumo crónico de opioides no es una situación excepcional en esta población. Con el aumento del uso de estos fármacos también aumenta la incidencia de sus efectos adversos. Uno de los más frecuentes es el estreñimiento, que puede afectar hasta al 63 % de pacientes oncológicos tratados con opioides (7,8).

En nuestra presentación, revisaremos el nuevo concepto de paciente superviviente, describiremos la percepción de sus necesidades a la luz de la evidencia actual y trataremos de mostrar aquellos aspectos que necesitan aclararse para la mejor atención de nuestros pacientes.



Fig. 2. Atención integral del superviviente de cáncer. Adaptada de Jordan K, et al. Ann Oncol 2018.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt ME, Hermann S, Arndt V, et al. Prevalence and severity of long-term physical, emotional, and cognitive fatigue across 15 different cancer entities. *Cancer Med* 2020;9(21):8053-61. DOI: 10.1002/cam4.3413
- Sanft T, Day A, Peterson L, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(10):1080-90.
- Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018;29(1):36-43.
- Emery J, Butow P, Lai-Kwon J, et al. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. *Lancet* 2022;399(10334):1537-50.
- Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, et al. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 2010;19(7):734-41.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20(8):1420-33.
- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009;5(3):137-44.
- Gálvez R, Provencio M, Cobo M, et al. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides [Observational and cross-sectional study of prevalence and severity of the opioid-induced bowel dysfunction]. *Aten Primaria* 2014;46(1):32-9.

Continuum of care, ¿cuál es la mejor secuencia en CECC recurrente/metastásico?

RUTH ÁLVAREZ CABELLOS

Hospital Universitario de Toledo. Toledo

El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello recurrentes/metastásicos ha cambiado desde la publicación de los datos del ensayo KEYNOTE-048 (Fig. 1), posicionando la inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia (platino/5FU) como primera línea de tratamiento en aquellos pacientes cuya enfermedad presente un CPS ≥ 1 y sea platino sensible.

En aquellos pacientes no candidatos a inmunoterapia (CPS < 1 , contraindicación u otro motivo), el tratamiento en primera línea sería el régimen EXTREME o TPEX. Sin embargo, las decisiones no son tan sencillas y, cuando nos enfrentamos a un paciente con tumor de cabeza y cuello recurrente/metastásico en primera línea de tratamiento, debemos valorar una serie de factores fundamentales a la hora de elaborar una estrategia terapéutica. Entre estos factores se encuentran:

- Estado general y funcional del paciente.
- Comorbilidades asociadas.
- Apoyo social.

- Carga tumoral.
- Necesidad de respuesta rápida.
- CPS del tumor.
- Tratamientos previos recibidos.

Una vez evaluados estos elementos podremos tomar la decisión del tratamiento más conveniente para nuestros pacientes.

En el caso de un paciente con ECOG adecuado, CPS > 20 y baja carga tumoral, iniciar un tratamiento con pembrolizumab en monoterapia es una opción a considerar con los datos disponibles del ensayo de fase III.

Si el paciente necesita una respuesta rápida debemos incluir en su manejo quimioterapia \pm inmunoterapia valorando de forma cuidadosa el mejor esquema de quimioterapia a administrar: EXTREME o TPEX, platino /5FU con pembrolizumab (CPS ≥ 1) o ERBITAX.

Afortunadamente, gracias al aumento del arsenal terapéutico y a las mejoras en el tratamiento de apoyo de nuestros pacientes cada vez se plantean más casos en los que a la progresión a una primera línea siguen siendo

Keynote-048: Overall Survival			
	Hazard ratio (95 % CI)	2 Year survival (months) pembro arm versus Extreme	Median OS (months) pembro arm versus Extreme
Pembrolizumab versus Extreme ^a			
PD-L1 CPS ^b ≥ 1	0.61 (0.45- 0.83), p = 0.0007	38.3 % v 22.1 %	14.9 v 10.7
PD-L1 CPS ≥ 1	0.78 (0.64- 0.96), p = 0.0086	30.2 % v 18.6%	12.3 v 10.3
Total population	0.83 (0.70- 0.99), p = 0.0199 ^c	27.0 % v 18.8 %	11.5 v 10.7
^a Extreme - cisplatin or carboplatin, 5-Fluorouacil and cetuximab ^b CPS - combined positive score ^c non-inferior but did not meet superiority threshold			

Fig. 1.

candidatos a tratamientos activos, y aquí es donde aparece el concepto de *secuenciación*.

Tras la progresión a quimioterapia el tratamiento con inmunoterapia sería una opción correcta según los datos del CHECKMATE 041 y del KEYNOTE 040, aunque siempre habría que valorar la necesidad de respuesta rápida, en cuyo caso el esquema ERBITAX es una elección a considerar.

Asimismo, disponemos de datos retrospectivos que indican mejores tasas de respuestas a la quimioterapia tras la progresión a la inmunoterapia en la enfermedad primaria o secundariamente platino-refractaria que sugieren que estos pacientes podrían beneficiarse de esta secuencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
- Burness B, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, et al. Efficacy of First-Line Pembrolizumab by PD-L1 Combined Positive Score < 1, 1-19, and ≥ 20 in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: KEYNOTE-048 Subgroup Analysis. Present AACR 2020 Virtual Annual Meeting; June 22-24, 2020.
- Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, Paz-Cabezas M, García-Barberán V, Saiz-Pardo Sanz M, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After Checkpoint Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26(6):e1018-35
- Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.
- Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018;23(9):1079-82.
- Harrington KJ, Danny R, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, et al. KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):6505-6505. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6505
- Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernández JJ. 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(4):1016-22.
- Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, Torman DK, Crespo J, Phan J, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104523. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104523
- Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auferin A, Herrera-Gómez RG, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.

Largos supervivientes en primera línea en CCECC: un hito en esta patología

ALMUDENA GARCÍA CASTAÑO

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

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) abarca los tumores que surgen en la cavidad oral, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe y representa la sexta neoplasia maligna más común a nivel mundial (1). El consumo de tabaco y de alcohol es un carcinógeno bien conocido para CECC. Sin embargo, a pesar de una disminución global en el consumo de tabaco, la incidencia de CECC no ha cambiado sustancialmente, en gran parte debido a un aumento en la tasa de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el consiguiente aumento en la incidencia de carcinoma orofaríngeo relacionado con este (2,3). El carcinoma de orofaringe relacionado con HPV está asociado con un pronóstico significativamente mejor, lo que ha motivado cambios en la octava edición del sistema de estadificación TNM para CCECC y esfuerzos encaminados a realizar desescalada de tratamientos en esta población de pacientes (4,5).

Hasta la fecha, las modalidades de tratamiento con intención curativa disponibles para el CCECC son la cirugía o la radioterapia con o sin terapia sistémica asociada (6). Mientras que la enfermedad localizada (estadios I-II) tiene altas tasas de curación, aproximadamente el 60 % de los pacientes con enfermedad locoregional avanzada (estadios III-IV) experimentan una recaída (7). En general, el 30 % de los pacientes con CCECC presentan o desarrollarán enfermedad recurrente o metastásica (R/M) que no es susceptible de tratamiento con intención curativa. El pronóstico de los pacientes en este último contexto es sombrío, con una mediana de supervivencia global (SG) que oscila entre 10 y 13 meses (8,9).

Hasta 2019, la terapia sistémica estándar de primera línea para R/M CCECC era el régimen EXTREME, que consta de cetuximab, platino y 5-fluorouracilo (9). Este régimen arroja una tasa de respuestas (ORR) del 36 %, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,6 meses y una mediana de SG de 10,1 meses. Además, para los pacientes cuya enfermedad progresa

con el tratamiento sistémico de primera línea, las opciones terapéuticas se limitan a la quimioterapia citotóxica de agente único con fármacos como metotrexato y taxanos y produjeron una ORR inferior al 10 % y una mediana de SG de solo 6 meses (10,11).

La última década ha estado marcada por un gran avance en la oncología con el advenimiento de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés), que previenen el escape inmunitario y promueven la destrucción del cáncer a través de la activación del sistema inmunitario. El CCECC exhibe con frecuencia un microambiente inmunológicamente enriquecido con una alta expresión de proteínas de punto de control inmunitario en las células tumorales, lo que finalmente promueve la anergia de los linfocitos y conduce a un estado inmunoprivilegiado para el tumor (12-15). Actualmente, dos inhibidores de PD-1, nivolumab y pembrolizumab (16), forman parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de los pacientes con CCECC R/M. En 2016, la FDA aprobó pembrolizumab en pacientes con CCECC R/M, que fue seguida rápidamente por la aprobación de nivolumab en ese mismo año (17). En 2019, sobre la base de los resultados del ensayo aleatorizado de fase III KEYNOTE-048, en el que se comparó pembrolizumab con o sin quimioterapia con el régimen EXTREME, se adoptó pembrolizumab como tratamiento estándar de primera línea para pacientes con CCECC R/M, con pembrolizumab administrado como agente único o combinado con quimioterapia según la expresión de PD-L1 (18). Este ha sido el primer estudio en demostrar una ganancia de supervivencia sobre el régimen EXTREME.

Pembrolizumab en combinación con platino y 5-fluorouracilo tiene la aprobación de la FDA para su uso como terapia de primera línea en todos los pacientes con R/M CCECC, independientemente de la expresión de PD-L1, pero la aprobación de la Agencia Europea

de Medicamentos es solo para su uso en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS \geq 1) (19,20).

Pembrolizumab como agente único en primera línea para CCECC R/M se asocia con ORR de 17 a 23 % y con una mediana de SG que varía de 7,9 a 14,9 meses según la expresión de PD-L1, como se muestra en KEYNOTE-048 y en un posterior análisis *post hoc* (18,21). Estos estudios también han demostrado que agregar quimioterapia con platino-5-fluorouracilo al pembrolizumab aumenta la ORR al 36 %, pero también aumenta la tasa de TRAE. La combinación se asocia con una mediana de SG de 11,3 a 14,7 meses según PD-L1 CPS (18,21). El ensayo KEYNOTE-048 no tuvo el poder estadístico para comparar la monoterapia de pembrolizumab con pembrolizumab más quimioterapia. Es importante destacar el porcentaje de largos supervivientes, con datos a 5 años que constatan un 14 % y 26 % de pacientes vivos con pembrolizumab en monoterapia o en combinación, respectivamente (22), lo que ha supuesto en la actualidad un cambio sin duda paradigmático en la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-9.
3. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(6):665-73.
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
5. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440-51.
6. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. 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(1):4-14.
7. Chang JH, Wu CC, Yuan KS, et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget* 2017;8(33):55600-12.
8. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(6):418-24.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
10. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1864-71.
11. Specenier P, Rasschaert M, Vroman P, et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2011;34(5):472-7.
12. Chung CH, Parker JS, Karaca G, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell* 2004;5(5):489-500.
13. Walter V, Yin X, Wilkerson MD, et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. *PLoS One* 2013;8(2):e56823.
14. Lawrence MS, Sougnez C, Lichtenstein L, et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82.
15. Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829.
16. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, 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.
17. 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(19):1856-67.
18. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
19. FDA. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of head and neck squamous cell carcinoma. [accessed: Jun 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>
20. Agency EM. Keytruda [cited: May 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
21. European Medicines Agency. Public Assessment Report, Keytruda 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf2021
22. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *Clin Oncol* 2022;Oct 11:JCO2102508.

El valor de la inmunoterapia en estadios tempranos para el paciente con melanoma

EVA MUÑOZ-COUSELO

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en los últimos 20 años (1), especialmente en estadios iniciales. Presenta una supervivencia global a 5 años del 91,8 % si el diagnóstico se presenta en estadios I/II; en el estadio III, la supervivencia global a 5 años es del 77 % (2).

Durante décadas, el único tratamiento para dichos estadios iniciales (estadios IIB-III) como tratamiento adyuvante ha sido el uso de interferón alfa 2b a dosis altas (3), que ha mostrado un beneficio en supervivencia global a largo plazo muy marginal y un perfil de toxicidad desfavorable.

Los avances de los últimos años tanto en la patología molecular del melanoma como en la inmunoterapia como tratamiento para el cáncer han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento del melanoma metastásico, y más recientemente, un cambio radical en el manejo del melanoma de alto riesgo en el contexto adyuvante.

INMUNOTERAPIA EN EL CONTEXTO ADYUVANTE

El primer agente inmunoterápico testado en adyuvancia fue ipilimumab, un agente anti -CTLA-4 que demostró una disminución significativa en el riesgo de recaída del 11 % en estadio III (4), además de ser el primer agente en demostrar un beneficio en supervivencia global (SG) en el contexto adyuvante. Su elevada toxicidad, junto con la aparición de aisladas muertes tóxicas, desencadenó un uso cuestionado en Estados Unidos y que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no lo aprobará.

Posteriormente, dos anticuerpos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab (5-7), han demostrado una reduc-

ción significativa del riesgo de recaída en estadios III. El ensayo de fase III Checkmate 238 aleatorizó pacientes en estadios IIB-III y IV resecaos a recibir nivolumab frente a ipilimumab como tratamiento adyuvante durante un año. Se aleatorizaron un total de 906 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 60 meses la supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 50 % (IC 95 %: 46 ± 8-56 ± 3) en el grupo de nivolumab y del 39 % (36 ± 4-45 ± 9) en el grupo de ipilimumab (HR 0,71; IC 95 %, 0,60-0,86; p = 0,0003). A día de hoy aún no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambos agentes, aunque se objetiva un claro beneficio en ambos brazos. Nivolumab es el segundo agente inmunoterápico tras ipilimumab en demostrar beneficio en SG en el contexto adyuvante. Por otra parte, nivolumab ha demostrado tener un perfil de tolerabilidad mucho más favorable que ipilimumab (eventos adversos de grado 3-4, 14 % con nivolumab frente al 43 % con ipilimumab) y sin aparición de efectos adversos tardíos con un seguimiento prolongado.

El ensayo de fase III EORTC-1325/ Keynote 054 (7,8) incluyó pacientes con estadio III (IIIA-IIIIC resecaos) y se aleatorizaron a recibir pembrolizumab (n = 514) *flat dose* 200 mg iv frente a placebo (n = 505) durante un año de tratamiento. Este ensayo asumió en su diseño el placebo como comparador válido dada la falta de uniformidad en la utilización del interferón alfa 2b como tratamiento adyuvante. Este ensayo además incluyó en su diseño una segunda parte en la que los pacientes que presentaban recaída más allá de los 6 meses de tratamiento podrían ser retratados con pembrolizumab hasta progresión o completar dos años de tratamiento. Pembrolizumab ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión respecto a placebo (tasa de RFS a 5 años del 55 % con pembrolizumab frente al 38 % con placebo; HR, 0,56; IC 95 %, 0,47-0,68). El perfil

de seguridad es también favorable. Presenta eventos adversos G3-4 del 14,5 % con pembrolizumab frente al 3,4 % con placebo.

Por todo ello, ambos fármacos anti-PD1 han sido aprobados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) como por la EMA como tratamiento adyuvante para melanoma de estadio III (nivolumab y pembrolizumab) o IV resecaados (nivolumab). A día de hoy su uso es el estándar en este contexto.

FUTURO DE LA ADYUVANCIA

En el escenario de la adyuvancia existen actualmente varias cuestiones e incertidumbres a resolver. En todos los ensayos clínicos con inmunoterapia (CheckMate 238 y Keynote 054) se requería como criterio de inclusión la realización de una linfadenectomía regional óptima para confirmar el estadio III antes de la inclusión de los pacientes en los estudios. La comunicación de varios estudios quirúrgicos en los últimos años (el MSLT-I, el MSLT-II y el DeCOG-SLT [9,10]) han cuestionado el papel de la linfadenectomía completa tras la biopsia selectiva de ganglio centinela dado que, pese a diferentes limitaciones de estos estudios, en conjunto muestran una ausencia de beneficio en la supervivencia global con la realización de la linfadenectomía tras la BSGC, aunque sí se observe una reducción del riesgo de recaída ganglionar con la linfadenectomía. La elevada morbilidad del procedimiento, en torno a un 35 % de linfedema crónico, junto con la ausencia de beneficio en supervivencia global, está llevando al abandono de la linfadenectomía electiva, lo que genera desconocimiento sobre el impacto real de la adyuvancia en un escenario en el que no se había estudiado previamente su uso.

Por otro lado, el papel de la adyuvancia en estadios más precoces de alto riesgo (estadios IIB-IIC) ha precisado la realización de un ensayo clínico específico para poder demostrar el beneficio de la adyuvancia en este contexto. En el ensayo Keynote-716, pacientes con estadio IIB/IIC se han aleatorizado a recibir pembrolizumab frente a placebo durante un año. Dicho estudio ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída del 90,5 % en el brazo de pembrolizumab frente al 83,1 % en el brazo placebo a los 12 meses de seguimiento (HR 0,65; 0,46-0,92; $p = 0,00658$). Estos esperanzadores resultados para estadios IIB-IIC han llevado a la aprobación tanto por la FDA como por la EMA de pembrolizumab para pacientes diagnosticados en estos estadios. A día de hoy es el tratamiento estándar en este contexto (11).

Finalmente, están valorándose combinaciones de inmunoterapia para aumentar el beneficio de la adyuvancia. Por el momento, se han comunicado datos de la combinación de nivolumab-ipilimumab frente a nivo-

lumab en el escenario adyuvante para estadios IIB-IV resecaados (CheckMate-915) (12) sin que se haya objetivado un aumento en la supervivencia libre de recurrencia de la combinación frente a la monoterapia con nivolumab, y estamos pendientes de la presentación de los primeros datos del estudio RELATIVITY-098 de la combinación de nivolumab + relatlimab (13).

INMUNOTERAPIA EN EL CONTEXTO NEOADYUVANTE

Los pacientes con enfermedad con ganglios positivos de alto riesgo (enfermedad en estadios IIB, IIC y IID de la octava edición del AJCC con afectación tumoral macroscópica: se define como ganglios linfáticos detectados clínicamente en imágenes radiográficas o examen físico o metástasis satelitales o en tránsito visibles que se confirman posteriormente en biopsia por incisión o por escisión) tienen un riesgo significativo de recurrencia de la enfermedad, por lo que es necesaria una evaluación multidisciplinaria para determinar la secuencia adecuada de estos tratamientos, con aportes de oncología médica, oncología quirúrgica y oncología radioterápica.

En este contexto se sugiere el tratamiento inicial con pembrolizumab neoadyuvante en lugar de cirugía primaria con base en una mejor supervivencia sin complicaciones (SSC) en un ensayo aleatorizado de fase II (SWOG S1801) (14). En este estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente a inmunoterapia neoadyuvante (tres ciclos de pembrolizumab preoperatorio a 200 mg administrados por vía iv cada tres semanas seguidos de cirugía y quince ciclos de pembrolizumab adyuvante) o inmunoterapia adyuvante (cirugía primaria seguida de dieciocho ciclos de pembrolizumab adyuvante). En los resultados preliminares, con una mediana de seguimiento de 15 meses, la inmunoterapia neoadyuvante mejoró la SSC en comparación con la terapia adyuvante en toda la población del estudio (SSC a los dos años, 72 frente al 49 %; HR 0,58, IC 95 %, 0,39-0,87). También se observó un beneficio de SSC para la inmunoterapia neoadyuvante en múltiples subgrupos clínicos, incluido el estadio (estadio IIB, HR 0,91; estadio IIC, índice de riesgo [HR] 0,4; estadio IID/IV, HR 0,45), niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y BRAF estado (BRAF-mutante; HR 0,44, IC 95 %, 0,21-0,91; BRAF de tipo salvaje, HR 0,72; IC 95 %, 0,38-1,35). Los datos de supervivencia general (SG) fueron inmaduros (HR 0,63, IC 95 %: 0,32-1,24).

Las opciones alternativas para la terapia neoadyuvante en esta población incluyen nivolumab más ipilimumab, según los datos de los ensayos de fase I y II, o la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos que investigan otros regímenes neoadyuvantes, cuando estén disponibles (15,16).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Seer.cancer.gov 2018.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92. DOI: 10.3322/caac.21409
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB- C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1465-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0.
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801.
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results from the EORTC 1325- MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3925-36.
9. Faries MB, Thompson J.F, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376: 2211-22.
10. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):75-67.
11. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1718-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1
12. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients with Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol* 2022;JCO2200533. DOI: 10.1200/JCO.22.00533
13. Ascierto P, Tarhini A, Melo A, Muñoz Couselo E, Tawbi H, Guo J, et al. RELATIVITY-098: a phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant nivolumab plus relatlimab fixed-dose combination versus nivolumab after complete resection of stage III-IV melanoma. *SMR* 2022.
14. Patel S, Othus M, Prieto V, et al. LBA6 - Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann Oncol* 2022;33;7S.
15. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol* 2019;20:e378.
16. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021;27:301.

Evidencia actualizada de los *TTF*Fields en el tratamiento del glioblastoma

MARÍA MARTÍNEZ GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

El glioblastoma (GB) es el tumor primario maligno más frecuente en adultos. El tratamiento estándar no ha cambiado en los últimos 15 años. Consiste en la máxima resección quirúrgica posible seguida de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) basada en temozolomida (TMZ) concomitante y 6 ciclos adyuvantes (1-3). A pesar de este tratamiento multimodal, el pronóstico de los pacientes continúa siendo ominoso, con una supervivencia global de aproximadamente 15 meses. El porcentaje de pacientes que alcanzan 5 o más años de supervivencia es inferior al 10 % (1). En los últimos años se han reportado resultados de varios estudios de fase III que han incorporado diferentes estrategias terapéuticas al tratamiento estándar (antiangiogénicos, inmunoterapia, anti-EGFR, etc.), ninguno de los cuales ha demostrado impacto en supervivencia global (4-6). Nos encontramos, por tanto, ante una necesidad de mejoría clínica y de búsqueda de nuevas terapias que puedan tener un impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Tumour-treating fields (TTFFields o TTF) o campos eléctricos para el tratamiento de tumores (a partir de ahora nos referiremos a ellos como TTF) son campos eléctricos que alteran la división celular. Dicho tratamiento consiste en la administración de manera transcutánea de baja intensidad (1-3 V/cm) de campos eléctricos alternantes de frecuencia intermedia (100-300 kHz) que producen fuerza biofísica sobre moléculas cargadas y polarizables denominadas dipolos (7). El beneficio de este tratamiento con TTF está relacionado con el número de horas de su aplicación (una aplicación mayor de 18 h se ha relacionado con un incremento en supervivencia) (8).

En el glioblastoma en recaída (9), se reclutaron 237 pacientes en el estudio de fase III EF-11 (el primero, en monoterapia con TTF). En este estudio los pacientes eran aleatorizados a recibir TTF frente a quimio-

terapia para GB en recaída. El objetivo primario fue la supervivencia global (SG) y como objetivos secundarios se evaluaron la supervivencia libre de progresión (SLP), la calidad de vida (QoL) y la seguridad. En este estudio no se reportó un incremento estadísticamente significativo en SG o SLP (6,6 frente a 6,0 meses y 2,2 frente a 2,1 meses, respectivamente). Los autores concluyeron que no había diferencias significativas respecto a la quimioterapia y que la terapia con TTF presentaba mejor perfil de tolerancia y mejoría en la calidad de vida. Los resultados de este ensayo llevaron a la aprobación por parte de la FDA de TTF para el GB en recaída.

En el caso del glioblastoma de reciente diagnóstico (10), el estudio de fase III EF-14 incluyó a 466 pacientes a recibir TTF junto con TMZ adyuvante y 229 pacientes solo TMZ. Todos los pacientes tenían que haber completado el tratamiento concomitante de RT y de TMZ antes de la aleatorización. El objetivo principal del estudio fue la SLP. La SG, así como la SLP a 6 meses, la QoL y la función cognitiva fueron objetivos secundarios del estudio. En este ensayo clínico, los TTF reportaron un incremento significativo tanto en SLP como en SG respecto a la TMZ sola; concretamente, un incremento de 2,7 meses (6,7 frente a 4,0 meses, $p < 0,001$) en SLP y de 4,9 meses (20,9 frente a 16,0 meses, $p = 0,004$) en SG. A los dos años del estudio el 43 % de los pacientes aleatorizados a recibir TTF más TMZ permanecían vivos en comparación con el 29 % de los de TMZ en monoterapia. Los TTF no disminuyeron la QoL ni aumentaron el número de efectos adversos graves. Tras estos resultados, la FDA aprobó el uso de TTF junto con TMZ después de la finalización del tratamiento concurrente de RT y TMZ para GB de recién diagnóstico.

En la presente sesión revisaremos los últimos datos y la evidencia actualizada de TTF en el tratamiento del glioblastoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330
3. Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, et al. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol* 2020;22(12):1851-61. DOI: 10.1093/neuonc/noaa107
4. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573
5. Lim M, Weller M, Idhah A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol* 2022;24(11):1935-49. DOI: 10.1093/neuonc/noac116
6. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1373-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X
7. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004;64(9):3288-95. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0083
8. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, et al. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol* 2019;141(2):467-73. DOI: 10.1007/s11060-018-03057-z
9. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2192-02. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.011
10. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients with Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(23):2306-16. DOI: 10.1001/jama.2017.18718

Cáncer de piel: prevención y diagnóstico precoz

JOSÉ LUIS LÓPEZ ESTEBARANZ

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

El cáncer más frecuente en el ser humano es el cáncer de piel. Este tipo de neoplasia sigue incrementando su incidencia en los últimos años. Se distinguen dos grandes grupos de cáncer de piel: el melanoma y el no melanoma. El más agresivo es el primero, que causa la mayor mortalidad. La radiación ultravioleta, fundamentalmente por la exposición solar, es el factor causal modificable más importante en su patogenia. Exposiciones intensas intermitentes a la radiación solar o crónicas a lo largo de la vida se han involucrado de forma diferente según los tipos de cáncer de piel.

En España, la tasa de incidencia del carcinoma basocelular es de 253,2 cada 100 000 personas-año; la del carcinoma espinocelular, de 38,2 cada 100 000 personas-año y la del melanoma de 8,8 cada 100 000 personas-año. La mortalidad del cáncer de piel se ha incrementado hasta ascender a 2,2 cada 100 000 personas-año en los últimos años, en comparación con una mortalidad de 1,8 cada 100 000 personas-año en 2011.

Las medidas de prevención primaria son fundamentales para disminuir la incidencia de estas neoplasias. Entre ellas se encuentran los programas educativos, los modelos de evaluación de riesgos y el uso de fotoprotección.

En España en los últimos años estas medidas no han mostrado una suficiente eficacia.

La prevención secundaria consiste en el diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente para realizar un tratamiento temprano, evitando consecuencias graves y aumentando la supervivencia. Entre estas medidas destacan distintos sistemas de imagen y monitorización de lesiones cutáneas, como la dermatostopía digital, los mapas corporales y la microscopía confocal, que han mostrado su eficiencia y rentabilidad. Otras medidas que están implementándose son el uso de inteligencia artificial, sistemas de *smartphones* y aplicaciones y la telermatología. Presentaremos la experiencia con estos distintos sistemas.



Nuestra ambición es transformar hoy el mañana del paciente con cáncer

**Desafiando los límites de la ciencia en Oncología
para redefinir lo que significa el cáncer**

